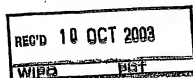


日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

21.08.03



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 2 年   8 月 2 3 日  
Date of Application:

出 願 番 号      特 願 2 0 0 2 - 2 4 4 3 8 1  
Application Number:  
[ST. 10/C] :      [ J P 2 0 0 2 - 2 4 4 3 8 1 ]

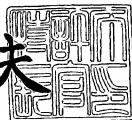
出 願 人      キ ッ セ イ 薬 品 工 業 株 式 会 社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年   9 月 2 5 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願  
【整理番号】 JP-A0231-0  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07H 17/02  
C07D231/12

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市岡田下岡田 89-6

【氏名】 伏見 信彦

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市岡田下岡田 1350-9 ドミール岡田 201

【氏名】 清水 和夫

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡三郷村明盛 415-1 カーサ 37A102

【氏名】 米窪 滋

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市野溝木工 1-2-34 キッセイ第二青友寮

【氏名】 寺西 弘孝

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市野溝木工 1-2-34 キッセイ第二青友寮

【氏名】 戸前 昌樹

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県塩尻市広丘郷原 1763-189

【氏名】 伊佐治 正幸

## 【特許出願人】

【識別番号】 000104560  
【氏名又は名称】 キッセイ薬品工業株式会社  
【代表者】 神澤 陸雄  
【電話番号】 0263-25-9081

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066017  
【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1  
【プルーフの要否】 要

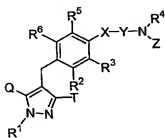
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラゾール誘導体、それを含有する医薬組成物、その医薬用途  
及びその製造中間体

【特許請求の範囲】

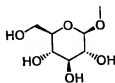
【請求項1】 一般式

【化1】



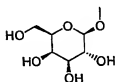
〔式中のR<sup>1</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ヒドロキシ（C<sub>2-6</sub>アルキル）基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール（C<sub>1-6</sub>アルキル）基であり、QおよびTはどちらか一方が式

【化2】



または式

【化3】



で表される基であり、他方がC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、C<sub>1-</sub>

6アルコキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基または C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり、R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>2-6</sub>アルコキシ) 基、または -A-R<sup>A</sup> [式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、-OCH<sub>2</sub>-または -CH<sub>2</sub>O-であり、R<sup>A</sup>はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である] であり、Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり、Yは水酸基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基、またはC<sub>2-6</sub>アルケニレン基であり、Zは-R<sup>B</sup>、-COR<sup>C</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>、-CON(R<sup>D</sup>)R<sup>E</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>F</sup>または-C(=NR<sup>G</sup>)N(R<sup>H</sup>)R<sup>I</sup>であり、R<sup>C</sup>は置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1~5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>4</sup>、R<sup>B</sup>、R<sup>D</sup>、R<sup>E</sup>およびR<sup>F</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1~5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、R<sup>4</sup>およびR<sup>B</sup>は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルボモイル基、C<sub>1-6</sub>ア

ルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい  $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成するか、或いは  $R^D$ および  $R^E$ は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい  $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成し、 $R^G$ 、 $R^H$ および  $R^I$ は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミドイル基または下記の置換基群 (i) から選択される同種または異種の基を 1~5 個有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基であるか、 $R^G$ および  $R^H$ が結合してエチレン基を形成するか、或いは  $R^H$ および  $R^I$ は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい  $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成し、

(i) 水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $-\text{CON}(\text{R}^J)\text{R}^K$  [式中の  $\text{R}^J$  および  $\text{R}^K$  は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基であるか、或いは  $\text{R}^J$  および  $\text{R}^K$  は両者が結合して隣接する

窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい  $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する)、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および  $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および  $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および  $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および  $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい  $C_{2-6}$ 環状アミノ基、および置換基として  $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい  $C_{1-4}$ 芳香族環状アミノ基

R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>および R<sup>6</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または  $C_{1-6}$ アルコキシ基である] で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項 2】 R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>および R<sup>6</sup>が水素原子である、請求項 1 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項 3】 X が単結合または酸素原子であり、Y がエチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基または 1-プロペニレン基である、請求項 2 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項 4】 請求項 1 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容

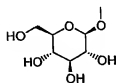
される塩。

【請求項 5】  $R^3$ 、 $R^5$  および  $R^6$  が水素原子である、請求項 4 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6】  $X$  が単結合または酸素原子であり、 $Y$  がエチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基または 1-プロペニレン基である、請求項 5 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

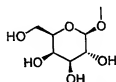
【請求項 7】  $Q$  および  $T$  はどちらか一方が、4 位の水酸基がグルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基で置換されているか、6 位の水酸基がグルコピラノシル基、 $C_{2-7}$  アシル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ ( $C_{2-7}$  アシル) 基、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル ( $C_{2-7}$  アシル) 基、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基または  $C_{1-6}$  アルコキシ ( $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル) 基で置換されている、式

【化 4】



または式

【化 5】



で表される基である、請求項 1 記載のプロドラッグ。

【請求項 8】 請求項 1 乃至 7 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 9】 請求項 1 乃至 7 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒト SGLT1 活性阻害剤。

【請求項 10】 請求項 1 乃至 7 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する食後



高血糖抑制剤。

【請求項 11】 請求項 1 乃至 7 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤。

【請求項 12】 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うつ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項 11 記載の予防または治療剤。

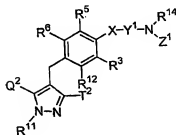
【請求項 13】 請求項 1 乃至 7 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤。

【請求項 14】 (A) 請求項 1 乃至 7 記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトーススビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド 1、グルカゴン様ペプチド 1-類縁体、グルカゴン様ペプチド 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化  $\alpha$ -リンクトーアシッドジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチ

ルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬。

【請求項15】 一般式

【化6】



【式中のR11は水素原子、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C2-6アルキル)基、C3-7シクロアルキル基、C3-7シクロアルキル(C1-6アルキル)基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C1-6アルキル基およびC1-6アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C1-6アルキル基および

$C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基であり、 $Q^2$ および $T^2$ はどちらか一方が2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ基または2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ基であり、他方が $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基または $C_{3-7}$ シクロアルキル基であり、 $R^{12}$ は水素原子、ハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{2-6}$ アルコキシ) 基、または-A-R<sup>1A</sup> [式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、-OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-であり、R<sup>1A</sup>は $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である] であり、Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり、Y<sup>1</sup>は保護基を有していてもよい水酸基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、または $C_{2-6}$ アルケニレン基であり、Z<sup>1</sup>は-R<sup>1B</sup>、-COR<sup>1C</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>1C</sup>、-CON (R<sup>1D</sup>) R<sup>1E</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1F</sup>または-C (=NR<sup>1G</sup>) N (R<sup>1H</sup>) R<sup>1I</sup>であり、R<sup>1C</sup>は置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよいアミノ基および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群 (i i) から選択される同種または異種の基を1~5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル

基であり、R<sup>14</sup>、R<sup>1B</sup>、R<sup>1D</sup>、R<sup>1E</sup>およびR<sup>1F</sup>は同一でも異なっているとしてもよく、それぞれ、水素原子、置換基としてハロゲン原子、保護基を有しているもよい水酸基、保護基を有しているもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有しているもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有しているもよいアミノ基およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有しているもよいヘテロアリール基または下記の置換基群 (i i) から選択される同種または異種の基を1~5個有しているもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、R<sup>14</sup>およびR<sup>1B</sup>は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有しているもよい水酸基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキシ基、カルバモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、保護基を有しているもよいヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基およびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有しているもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成するか、或いはR<sup>1D</sup>およびR<sup>1E</sup>は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有しているもよい水酸基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキシ基、カルバモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、保護基を有しているもよいヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基およびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有しているもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し、R<sup>1G</sup>、R<sup>1H</sup>およびR<sup>1I</sup>は同一でも異なっているとしてもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、アリール (C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) 基、ニトロ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミミドイル基または下記の置換基群 (i i) から選択される同種または異種の基を1~5個有しているもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、R<sup>1G</sup>およびR<sup>1H</sup>が結合してエチレン基を形成するか、或いはR<sup>1H</sup>およびR<sup>1I</sup>は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有しているもよい水酸基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキシ基、カルバモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、保護基を有しているもよいヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基およびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有しているもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し、

(ii) 保護基を有していてもよい水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ〔C<sub>1-6</sub>アルキル〕アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ〔ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）スルファミド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、-CON(R<sup>1J</sup>)R<sup>1K</sup>〔式中のR<sup>1J</sup>およびR<sup>1K</sup>は同一でも異なっているとしてもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ〔ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1〜3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、或いはR<sup>1J</sup>およびR<sup>1K</sup>は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキシ基、カルバモイル（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、保護基を有していてもよいヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基およびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成する〕、環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1〜3個有していてもよいアリール（C<sub>1-6</sub>アルコキシ）基、環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1〜3個有していてもよいアリール（C<sub>1-6</sub>アルキルチオ）基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種また

たは異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよいアミノ基およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基およびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基、および置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>芳香族環状アミノ基

R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である]で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品として有用なピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、その医薬用途およびその製造中間体に関するものである。

##### 【0002】

さらに詳しく述べれば、本発明は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な、ヒトSGLT1活性阻害作用を有するピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、その医薬用途およびその製造中間体に関するものである。

##### 【0003】

#### 【従来の技術】

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、充分なコントロールや継続的実施が困難な場合、薬物療法が併用されている。また、糖尿病の治療により慢性合併症の発症や進展を阻止するためには、長期に亘る厳格な血糖コン

コントロールが必要であることが大規模臨床試験により確認されている (N. Engl. J. Med., 329巻、977~986頁 (1993年); Lancet、352巻、837~853頁 (1998年))。更には、耐糖能異常や大血管障害に関する多くの疫学研究は、糖尿病に加え、境界型である耐糖能異常も大血管障害のリスク因子であることを示しており、食後高血糖は正の必要性が着目されている (内分泌・糖尿病科、13巻、534~542頁 (2001年))。

#### 【0004】

現在、近年の糖尿病患者数の急増を背景に糖尿病治療薬として種々の薬剤が開発されており、特に、食後高血糖改善のためには小腸における糖質の消化・吸収を遅延させる $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬などが使用されている。また、その一つであるアカルボースは、耐糖能異常者に適応することにより、糖尿病の発症を予防又は遅延させる効果があることが報告されている (Lancet、359巻、2072~2077頁 (2002年))。しかしながら、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、単糖であるグルコース摂取による血糖上昇には作用しないため (日本栄養・食糧学会誌、45巻、27頁 (1992年))、最近における食事の糖質構成の変化に伴い、更に広範な糖質吸収阻害作用を示す薬剤の開発が囑望されている。

#### 【0005】

一方、糖質の吸収を司る小腸には、SGLT1 (ナトリウム依存性グルコース輸送担体1) が存在することが知られている。また、ヒトSGLT1の先天的異常による機能不全の患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良となることが報告されており (別冊日本臨床 領域別症候群19、555~556頁; 最新医学、51巻、84~90頁 (1996年); 日本臨床、55巻、8号、249~257頁 (1997年))、SGLT1はグルコースとガラクトースの吸収に関与することが確認されている (腎と透析 臨時増刊号、232~237頁 (1998年); Nature、350号、354~356頁 (1991年))。

#### 【0006】

更に、OLETFラットやストレプトゾチン誘発糖尿病ラットにおいてSGLT1のmRNAや蛋白が増加し、グルコース等の吸収が亢進していることが確

認められている (Diabetologia、41巻、1459~1466頁 (1998年) ; Biochem. Soc. Trans.、25巻、479S頁 (1997年) )。また、糖尿病患者は、一般的に糖質の消化・吸収が亢進しており、例えば、ヒト小腸において、SGLT1のmRNAや蛋白が高発現していることが確認されている (Am. J. Physiol.、282巻、G241~G248頁 (2002年) )。

#### 【0007】

それ故、ヒトSGLT1を阻害することにより小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特に、上記作用機作に基づき糖質吸収を遅延させて食後高血糖の是正が可能であると考えられる。また、糖尿病患者における糖質吸収の亢進は、小腸におけるSGLT1の増加に起因していると予想されることから、糖尿病の予防治療には強力なヒトSGLT1活性阻害作用を有する薬剤の早期開発が待望される。

#### 【0008】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害することにより、優れた血糖値の上昇抑制作用を発現する新規な化合物を提供するものである。

#### 【0009】

##### 【課題を解決するための手段】

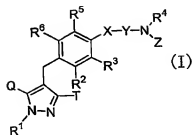
本発明者らは、ヒトSGLT1活性阻害作用を発現する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記一般式 (I) で表されるある種のピラゾール誘導体が、下記の如く小腸においてヒトSGLT1阻害活性を示し、優れた血糖値の上昇抑制作用を発揮するという知見を得、本発明を成すに至った。

#### 【0010】

即ち、本発明は、一般式



## 【化7】

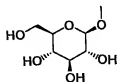


## 【0011】

〔式中のR<sup>1</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ヒドロキシ（C<sub>2-6</sub>アルキル）基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有しているもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有しているもよいアリール（C<sub>1-6</sub>アルキル）基であり、QおよびTはどちらか一方が式

## 【0012】

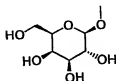
## 【化8】



## 【0013】

または式

## 【化9】



## 【0014】

で表される基であり、他方がC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり、R<sup>2</sup>は水

素原子、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>2-6</sub>アルコキシ)基、または-A-R<sup>A</sup>〔式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、-OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-であり、R<sup>A</sup>はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である〕であり、Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり、Yは水酸基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基、またはC<sub>2-6</sub>アルケニレン基であり、Zは-R<sup>B</sup>、-COR<sup>C</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>、-CON(R<sup>D</sup>)R<sup>E</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>F</sup>または-C(=NR<sup>G</sup>)N(R<sup>H</sup>)R<sup>I</sup>であり、R<sup>C</sup>は置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1~5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>、R<sup>D</sup>、R<sup>E</sup>およびR<sup>F</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1~5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>ア

ルキル) 基およびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成するか、或いはR<sup>D</sup>およびR<sup>E</sup>は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキシ基、カルバモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基およびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し、R<sup>G</sup>、R<sup>H</sup>およびR<sup>I</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、アリール (C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) 基、ニトロ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミドイル基または下記の置換基群 (i) から選択される同種または異種の基を1~5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、R<sup>G</sup>およびR<sup>H</sup>が結合してエチレン基を形成するか、或いはR<sup>H</sup>およびR<sup>I</sup>は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキシ基、カルバモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基およびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し、

(i) 水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ウレイド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) スルファミド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、-CON (R<sup>J</sup>) R<sup>K</sup> [式中のR<sup>J</sup>およびR<sup>K</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル)] アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ウレイド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、或いはR<sup>J</sup>およびR<sup>K</sup>は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オ

キソ基、カルバモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基および C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成する]、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基および C<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよいアリール (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基および C<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよいアリール (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基および C<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基および C<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として水酸基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキソ基、カルバモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基および C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C<sub>2-6</sub>環状アミノ基、および置換基として C<sub>1-6</sub>アルキル基を有していてもよい C<sub>1-4</sub>芳香族環状アミノ基

R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>および R<sup>6</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または C<sub>1-6</sub>アルコキシ基である] で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグに関するものである。

#### 【0015】

本発明は、前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

#### 【0016】

また、本発明は、前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、ヒト SGLT1 活性阻害剤、食後高血糖抑制剤、高血糖症に起因する疾患の予

防又は治療剤、及び耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤に関するものである。

【0017】

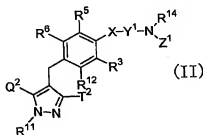
本発明は、(A) 前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT 2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイトロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A: コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテン

シン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤を組合わせてなる医薬に関するものである。

【0018】

更には、本発明は、一般式

【化 10】



【0019】

〔式中の R<sup>11</sup> は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、保護基を有しているもよいヒドロキシ (C<sub>2-6</sub>アルキル) 基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有しているもよい水酸基、保護基を有しているもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基および C<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有しているもよい水酸基、保護基を有しているもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基および C<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有しているもよいアリール (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基であり、Q<sup>2</sup> および T<sup>2</sup> はどちらか一方が 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ基または 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ基であり、他方が C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基または C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり、R<sup>12</sup> は水素原子、ハロゲン原子、保護基を有しているもよい水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコ

キシ) 基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>2-6</sub>アルコキシ) 基、または-A-R<sup>1A</sup> [式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、-OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-であり、R<sup>1A</sup>はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である] であり、Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり、Y<sup>1</sup>は保護基を有していてもよい水酸基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基、またはC<sub>2-6</sub>アルケニレン基であり、Z<sup>1</sup>は-R<sup>1B</sup>、-COR<sup>1C</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>1C</sup>、-CON (R<sup>1D</sup>) R<sup>1E</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>1F</sup>または-C (=NR<sup>1G</sup>) N (R<sup>1H</sup>) R<sup>1I</sup>であり、R<sup>1C</sup>は置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよいアミノ基およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群 (i i) から選択される同種または異種の基を1~5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>1A</sup>、R<sup>1B</sup>、R<sup>1D</sup>、R<sup>1E</sup>およびR<sup>1F</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよいアミノ基およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または下記の置換基群 (i i) から選択される同種または異種の基を1~5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、R<sup>14</sup>およ

びR<sup>1</sup>Bは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基およびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成するか、或いはR<sup>1</sup>DおよびR<sup>1</sup>Eは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基およびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し、R<sup>1</sup>G、R<sup>1</sup>HおよびR<sup>1</sup>Iは同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、アリール(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)基、ニトロ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミドイル基または下記の置換基群(i i)から選択される同種または異種の基を1~5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、R<sup>1</sup>GおよびR<sup>1</sup>Hが結合してエチレン基を形成するか、或いはR<sup>1</sup>HおよびR<sup>1</sup>Iは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキソ基、カルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基およびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し、

(i i) 保護基を有していてもよい水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ〔ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)ウレイド基、モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)スルファミド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、-CON(R<sup>1</sup>J)R<sup>1</sup>K〔式中のR<sup>1</sup>JおよびR<sup>1</sup>Kは同一でも異なる



っていてもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、或いは $R^{1J}$ および $R^{1K}$ は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基を形成する]、環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよいアミノ基および $C_{1-6}$ アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として保護基を有していてもよい水酸基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基および $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基から選択される基を有していてもよい $C_{2-6}$ 環状アミノ基、および置換基として $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい $C_{1-4}$ 芳香族環状アミノ基

R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である]で表されるピラゾール誘導体またはその塩に関するものである。

### 【0020】

本発明において、C<sub>1-6</sub>アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1, 1-ジメチルエチレン基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、水酸基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>2-6</sub>アルキル基とは、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、ヒドロキシ (C<sub>2-6</sub>アルキル) 基とは、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等の水酸基で置換された上記C<sub>2-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基とは、メトキシメトキシ基等の上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。C<sub>2-6</sub>アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。C<sub>2-6</sub>アルケニレン基とは、ビニレン基、1-プロペニレン基、2-プロペニレン基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアル

ケニレン基をいう。C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基とは、アリルオキシ基等の不飽和結合を有する上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基（メトキシ基を除く）をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かかれ状のアルキルチオ基をいう。カルバモイル（C<sub>1-6</sub>アルキル）基とは、カルバモイル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）〕アミノ基とは、上記ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ置換されたウレイド基或いは異種又は同種の上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）スルファミド基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ置換されたスルファミド基或いは異種又は同種の上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でジ置換されたスルファミド基をいう。C<sub>2-7</sub>アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かかれ状のアシル基をいう。C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基とは、上記C<sub>2-7</sub>アシル基で置換されたアミノ基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基とは、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かかれ状のアルキルスルホニル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基をいう。C<sub>3-7</sub>シクロアルキル（C<sub>1-6</sub>アルキル）基とは、上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>3-</sub>

7シクロアルキル (C<sub>2-6</sub>アルコキシ) 基とは、上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基 (メトキシ基を除く) をいう。C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基とは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1~2個結合部位以外の環内に含む上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基等の異種または同種の1~5個の上記ハロゲン原子で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基とは、異種または同種の1~5個の上記ハロゲン原子で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。アリール基とは、フェニル基、ナフチル基等の1~3環性の芳香族炭化水素基をいう。アリール (C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) 基とは、上記アリール基で置換されたC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基をいう。アリール (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、上記アリール基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。アリール (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基とは、上記アリール基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。アリール (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基とは、上記アリール基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。ヘテロアリール基とは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1

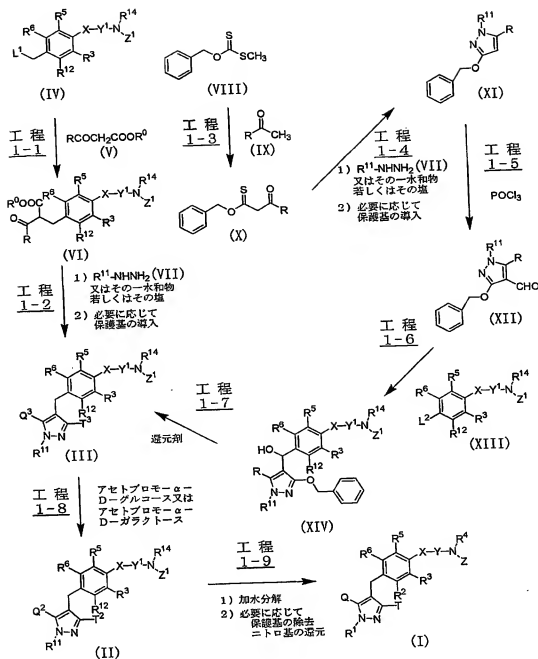
～4個結合部位以外の環内に含む5又は6員環のヘテロアリール基をいう。C<sub>2</sub>-6環状アミノ基とは、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1-アジリジニル基、1-アゼチジニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、1-イミダゾリジニル基、1-ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の、結合部位の窒素原子の他に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される1個のヘテロ原子を環内に有していてもよい、炭素数2～6の5又は6員環の単環性アミノ基をいう。C<sub>1</sub>-4芳香族環状アミノ基とは、1-イミダゾリル基、1-ピロリル基、ピラゾリル基、1-テトラゾリル基等の、結合部位の窒素原子の他に窒素原子を1～3個環内に有していてもよい、炭素数1～4の5員環の芳香族単環性アミノ基をいう。水酸基の保護基とは、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジロキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボキシ基の保護基とは、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。

#### 【0021】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。

#### 【0022】

## 【化11】



## 【0023】

〔式中の  $L^1$  はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、 $L^2$  は  $MgBr$ 、 $MgCl$ 、 $MgI$ 、 $ZnI$ 、 $ZnBr$ 、 $ZnCl$  またはリチウム原子であり、 $R$  は  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基、 $C_{1-6}$  アルコキシ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基または  $C_{3-7}$  シクロアルキル基であり、 $R^0$  は  $C_{1-6}$  アルキル基であり、 $Q^3$  および  $T^3$  はどちらか一方が水酸基であり、他方が  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基、 $C_{1-6}$  アルコキシ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基

またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>、Q、Q<sup>2</sup>、T、T<sup>2</sup>、X、Y、Y<sup>1</sup>、ZおよびZ<sup>1</sup>は前記と同じ意味をもつ]

#### 【0024】

##### 工程1-1

前記一般式 (I V) で表されるベンジル化合物を前記一般式 (V) で表されるケト酢酸エステルと、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (V I) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

#### 【0025】

##### 工程1-2

前記一般式 (V I) で表される化合物を前記一般式 (V I I) で表されるヒドラジン化合物又はその一水和物若しくはその塩と不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い水酸基に保護基を導入することにより前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等を挙げるができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。尚、得られた前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、次工程において使用することもできる。

#### 【0026】

## 工程1-3

前記一般式(VIII)で表されるジチオ炭酸エステル化合物を前記一般式(IX)で表されるケトン化合物と、不活性溶媒中、ナトリウムアミドなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式(X)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエンなどを挙げることができる。反応温度は通常-20℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0027】

## 工程1-4

前記一般式(X)で表される化合物を前記一般式(VII)で表されるヒドラジン化合物又はその一水和物若しくはその塩と、不活性溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い水酸基に保護基を導入することにより前記一般式(XI)で表されるベンジルオキシピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリルなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0028】

## 工程1-5

前記一般式(XI)で表される化合物をオキシ塩化リンおよびN,N-ジメチルホルムアミドを用いて、各種溶媒中、Vilsmeier反応を行うことにより前記一般式(XII)で表されるピラゾールアルデヒド誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0029】

## 工程1-6



前記一般式 (X I I) で表される化合物と前記一般式 (X I I I) で表されるグリニャール試薬、Reformatsky 試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で付加させることにより前記一般式 (X I V) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 -78℃ ~ 室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

### 【0030】

#### 工程 1-7

前記一般式 (X I V) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元し、前記一般式 (X I V) で表される化合物が硫黄原子を含む場合は、必要に応じて更にトリフルオロ酢酸およびジメチルスルフィドの水溶液中、通常 0℃ ~ 還流温度にて 30 分間 ~ 1 日間酸処理することにより前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。尚、得られた前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、次工程において使用することもできる。

### 【0031】

#### 工程 1-8

(1) 前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体において Q<sup>3</sup> または T<sup>3</sup> の何れかが C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ (C<sub>1-6</sub> アルキル) 基または C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基である場合、相当する前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトブロモ- $\alpha$ -D-グルコースまたはアセトブロモ- $\alpha$ -D-ガラクトースを用いて、不活性溶媒中、炭酸銀、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより相当する本発明の前記一般

式(I I)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

### 【0032】

(2) 前記一般式(I I I)で表されるベンジルピラゾール誘導体において $Q^3$ または $T^3$ の何れかがハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基である場合、相当する前記一般式(I I I)で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトブロモ- $\alpha$ -D-グルコースまたはアセトブロモ- $\alpha$ -D-ガラクトースを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより相当する本発明の前記一般式(I I)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

### 【0033】

(3) 前記一般式(I I I)で表されるベンジルピラゾール誘導体において $Q^3$ または $T^3$ の何れかがC<sub>2-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基である場合、相当する前記一般式(I I I)で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトブロモ- $\alpha$ -D-グルコースまたはアセトブロモ- $\alpha$ -D-ガラクトースを用いて、水を含む不活性溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基およびベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムクロリド、ベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムブロミド、テトラ(n-ブチル)アンモニウム硫酸水素塩などの相間移動触媒の存在下に配糖化させることによっても相当する本発明の前記一般式(I I)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、ベンゾトリフルオリド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する

原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

#### 【0034】

尚、得られた前記一般式(I I)で表される配糖化されたベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換して分離した後、次工程において使用してもよい。

#### 【0035】

##### 工程1-9

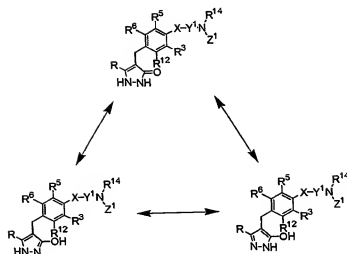
前記一般式(I I)で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて保護基の除去またはニトロ基の還元を行うことにより、本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。上記の如く、加水分解後、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>、Y<sup>1</sup>及び/又はZ<sup>1</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。更に、R<sup>2</sup>にニトロ基を有する前記一般式(I)の化合物の場合は、上記反応終了後、常法に従い、別途酢酸エチルなどの不活性溶媒中、酸化白金などの白金系触媒を用いて通常室温～還流温度で通常30分間～1日間接触還元することにより相当するアミノ基を有する化合物に導くこともできる。

#### 【0036】

尚、出発原料である前記一般式(I I I)で表される化合物の内、R<sup>11</sup>が水素原子である化合物には、以下に示す3種類の互変異性体が存在し、反応条件の相違により状態が変化するが、前記一般式(I I I)で表される化合物には何れの化合物も含まれる。

#### 【0037】

## 【化12】



## 【0038】

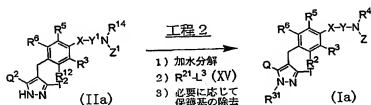
(式中のR、R³、R⁵、R⁶、R¹²、R¹⁴、X、Y¹およびZ¹は前記と同じ意味をもつ)

## 【0039】

本発明の前記一般式(Ⅰ)で表される化合物の内、R¹がC₁-6アルキル基、C₂-6アルケニル基、ヒドロキシ(C₂-6アルキル)基、C₃-7シクロアルキル基、C₃-7シクロアルキル(C₁-6アルキル)基または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁-6アルキル基およびC₁-6アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール(C₁-6アルキル)基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

## 【0040】

## 【化13】



## 【0041】

[式中のL³はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、R²¹はC₁-6アルキル基、C₂-6アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C₂-6アルキル)基、C₃-7シクロアルキル基、C₃-7シクロアルキル

(C<sub>1-6</sub>アルキル) 基または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基であり、R<sup>31</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ヒドロキシ (C<sub>2-6</sub>アルキル) 基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基であり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>、Q、Q<sup>2</sup>、T、T<sup>2</sup>、X、Y、Y<sup>1</sup>、ZおよびZ<sup>1</sup>は前記と同じ意味をもつ]

#### 【0042】

#### 工程2

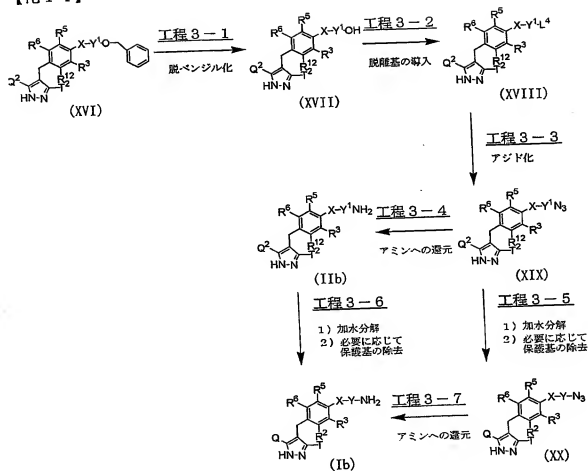
前記一般式 (I I a) で表される化合物を前記工程1~9と同様の方法により加水分解した後、前記一般式 (X V) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下にN-アルキル化し、保護基を有する化合物の場合は、更に必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I a) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。N-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温~還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間~1日間である。

#### 【0043】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>及びZが水素原子である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

#### 【0044】

## 【化 14】



## 【0045】

(式中の  $L^4$  はメシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{12}$ 、 $Q$ 、 $Q^2$ 、 $T$ 、 $T^2$ 、 $X$ 、 $Y$  および  $Y^1$  は前記と同じ意味をもつ)

## 【0046】

## 工程 3-1

前記一般式 (XVI) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元してベンジル基を除去することにより、前記一般式 (XVII) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

## 【0047】

## 工程 3-2

前記一般式 (XVII) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、メシルクロリド、トシルクロリド等の酸クロリドを用いて脱離基を導入することにより、前記一般式 (XVII) で表される化合物を製造することができる。導入反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常 0℃ ~ 室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

## 【0048】

## 工程 3-3

前記一般式 (XVIII) で表される化合物を不活性溶媒中、アジ化ナトリウム等のアジド化試薬を用いてアジド化することにより、前記一般式 (XIX) で表される化合物を製造することができる。アジド化反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルイミダゾリジノン、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

## 【0049】

## 工程 3-4

前記一般式 (XX) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、本発明の前記一般式 (IIb) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

## 【0050】

## 工程3-5

前記一般式(XIX)で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、前記一般式(XX)で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1-9同様、加水分解後、R<sup>12</sup>及び/又はY<sup>1</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

## 【0051】

## 工程3-6

前記一般式(IIb)で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式(Ib)で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1-9同様、加水分解後、R<sup>12</sup>及び/又はY<sup>1</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

## 【0052】

## 工程3-7

前記一般式(XX)で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、本発明の前記一般式(



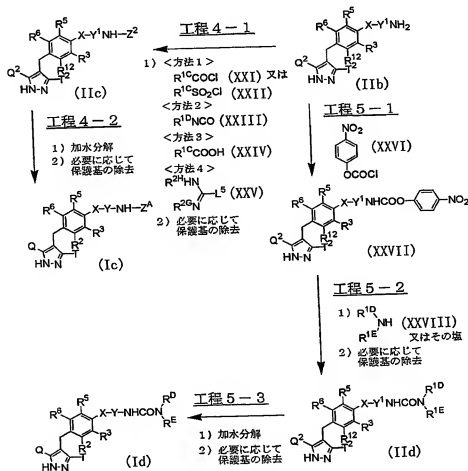
I b) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

## 【0053】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、 $R^1$ 及び $R^4$ が水素原子であり、 $Z$ が $-COR^C$ 、 $-SO_2R^C$ 、 $-CON(R^D)$   $R^E$ または $-C(=NR^{2G})NHR^{2H}$ である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

## 【0054】

## 【化15】



## 【0055】

[式中の  $L^5$  はピラゾリル基、メチルチオ基、ベンゾトリアゾリル基等の脱離基であり、 $R^{2G}$  および  $R^{2H}$  は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、

ベンジルオキシカルボニル基またはtert-ブトキシカルボニル基であり、Z<sup>2</sup>は-COR<sup>1C</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>1C</sup>、-CONHR<sup>1D</sup>または-C(=NR<sup>2G</sup>)NHR<sup>2H</sup>であり、Z<sup>A</sup>は-COR<sup>C</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>、-CONHR<sup>D</sup>または-C(=NR<sup>2G</sup>)NHR<sup>2H</sup>であり、R<sup>1C</sup>、R<sup>1D</sup>、R<sup>1E</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>D</sup>、R<sup>E</sup>、Q、Q<sup>2</sup>、T、T<sup>2</sup>、X、YおよびY<sup>1</sup>は前記と同じ意味をもつ

【0056】

## 工程4-1

以下の方法1乃至4に従い処理した後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、前記一般式(IIb)で表される化合物から前記一般式(IIc)で表される化合物を製造することができる。

【0057】

## &lt;方法1&gt;

前記一般式(IIb)で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンダー7-セン等の塩基の存在下、前記一般式(XXI)又は(XXII)で表される酸クロリドと通常0℃～還流温度で通常30分間～1日間反応を行う。

【0058】

## &lt;方法2&gt;

前記一般式(IIb)で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンダー7-セン等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式(XXIII)で表されるイソシアネート化合物と通常0℃～還流温度で通常30分間～1日間反応を行う。

【0059】

## &lt;方法3&gt;

前記一般式(IIb)で表される化合物を、N、N-ジメチルホルムアミド、

塩化メチレン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式(XXI V)で表されるカルボン酸化合物と通常0℃～還流温度で通常1時間～2日間反応を行う。

## 【0060】

## &lt;方法4&gt;

前記一般式(II b)で表される化合物を、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、N-(ベンジルオキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン等の前記一般式(XX V)で表されるグアニジン化試薬と通常室温～還流温度で通常1時間～5日間反応を行う。

## 【0061】

## 工程4-2

前記一般式(II c)で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式(II c)で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1-9同様、加水分解後、R<sup>12</sup>、Y<sup>1</sup>及び/又はZ<sup>2</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

## 【0062】

## 工程5-1

前記一般式(II b)で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、

N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンダー-7-セン等の塩基の存在下、前記式 (XXVI) で表される活性エステル化試薬と縮合することにより、前記一般式 (XXVII) で表される活性エステル化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

### 【0063】

#### 工程 5-2

前記一般式 (XXVII) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンダー-7-セン、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (XXVIII) で表されるアミン化合物又はその塩と縮合した後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (IId) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～2 日間である。

### 【0064】

#### 工程 5-3

前記一般式 (IId) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (Id) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリ

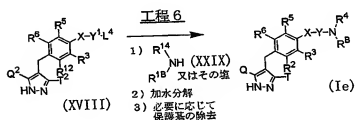
ウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げるができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1-9同様、加水分解後、R<sup>12</sup>、R<sup>1D</sup>、R<sup>1E</sup>及び/又はY<sup>1</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

## 【0065】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、R<sup>1</sup>が水素原子であり、ZがR<sup>B</sup>である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

## 【0066】

## 【化16】



## 【0067】

(式中のR<sup>14</sup>、R<sup>1B</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>B</sup>、L<sup>4</sup>、Q、Q<sup>2</sup>、T、Y<sup>1</sup>は前記と同じ意味をもつ)

## 【0068】

## 工程6

前記一般式(XVII I)で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンダー7-セン、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じてヨウ化ナトリウムを添加して、前記一般式(XXIX)で表されるアミン化合物又はその塩と縮合し、アルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式(Ie)で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N

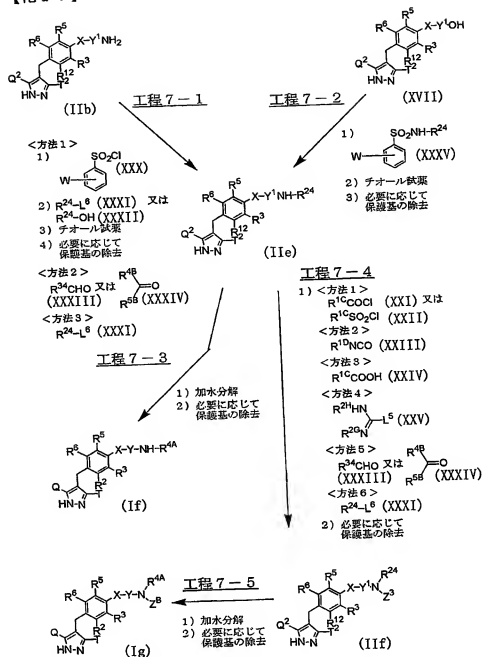
ーメチルピロリドン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1-9同様、加水分解後、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>1B</sup>及び/又はY<sup>1</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

#### 【0069】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>4</sup>が前記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、Zが前記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1～5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、-COR<sup>C</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>、-CONHR<sup>D</sup>または-C(=NR<sup>2G</sup>)NHR<sup>2H</sup>である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

#### 【0070】

## [化 17]



[0071]

[式中の  $\text{L}^6$  はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、 $\text{W}$  は 2-ニトロ基、4-ニトロ基又は 2, 4-ジニトロ基であり、 $\text{R}^{24}$  は前記の置換基群 (i) から選択される同種または異種の基を 1~5 個有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基であり、 $\text{R}^{34}$  は隣接する炭素原子と共に還元後に  $\text{R}^{24}$  を形成し、 $\text{R}^{4B}$  および  $\text{R}^{5B}$  は両者が結合する炭素原子と共に還元後に枝分かれ状の  $\text{C}_{3-6}$  アルキル基を有する  $\text{R}^{24}$  を形成し、 $\text{R}^{4A}$  は前記の置換基群 (i) から選択

される同種または異種の基を 1～5 個有していてもよい C<sub>1-6</sub>アルキル基であり、Z<sup>3</sup>は前記の置換基群 (i i) から選択される同種または異種の基を 1～5 個有していてもよい C<sub>1-6</sub>アルキル基、-COR<sup>1C</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>1C</sup>、-CONHR<sup>1D</sup>または -C(=NR<sup>2G</sup>)NHR<sup>2H</sup>であり、Z<sup>B</sup>は前記の置換基群 (i) から選択される同種または異種の基を 1～5 個有していてもよい C<sub>1-6</sub>アルキル基、-COR<sup>C</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>、-CONHR<sup>D</sup>または -C(=NR<sup>2G</sup>)NHR<sup>2H</sup>であり、L<sup>5</sup>、R<sup>1C</sup>、R<sup>1D</sup>、R<sup>2G</sup>、R<sup>2H</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>12</sup>、Q、Q<sup>2</sup>、T、T<sup>2</sup>、X、Y および Y<sup>1</sup>は前記と同じ意味をもつ

## 【0072】

## 工程 7-1

以下の方法 1 乃至 3 に従い処理することにより、前記一般式 (I I b) で表される化合物から本発明の前記一般式 (I I e) で表される化合物を製造することができる。

## 【0073】

## &lt;方法 1&gt;

1) 前記一般式 (I I b) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンダー 7-セン等の塩基の存在下、前記一般式 (X X X) で表される酸クロリドと通常 0℃～室温で通常 30 分間～1 日間反応し、相当するスルホンアミド化合物を得る。

## 【0074】

2) 得られたスルホンアミド化合物を、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、必要に応じてヨウ化ナトリウムを添加して、前記一般式 (X X X I) で表されるアルキル化剤と通常室温～還流温度で通常 1 時間～2 日間 N-アルキル化を行うか、或いは得られたスルホンアミド化合物を、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アゾジカルボン酸ジエチル、ア



ソジカルボン酸ジイソプロピル等のアソジカルボン酸ジエステル試薬およびトリフェニルホスフィンの存在下、前記一般式(XXXI)で表されるアルコール化合物と通常室温～還流温度で通常30分間～1日間N-アルキル化を行い、相当するN、N-ジ置換スルホンアミド化合物を得る。

#### 【0075】

3～4) 得られたN、N-ジ置換スルホンアミド化合物を、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、メルカプト酢酸、チオフエノール等のチオール試薬を用いて通常室温～還流温度で通常1時間～1日間脱保護を行い、相当する第二級アミン化合物を得た後、必要に応じて常法に従い保護基を除去する。

。

#### 【0076】

##### <方法2>

前記一般式(XXXII)で表されるアルデヒド化合物又は前記一般式(XXXIV)で表されるケトン化合物を、テトラヒドロフラン、1,2-ジクロロエタン、酢酸、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、シアノ化水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下、前記一般式(IIb)で表される化合物を用いて通常室温～還流温度で通常1時間～1日間還元アミノ化を行う。

#### 【0077】

##### <方法3>

前記一般式(IIb)で表される化合物を、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンダー7-セン等の塩基の存在下、必要に応じてヨウ化ナトリウムを添加して、前記一般式(XXXI)で表されるアルキル化剤と通常室温～還流温度で通常1時間～2日間N-アルキル化を行う。

#### 【0078】

## 工程 7-2

1) 前記一般式 (XXXV) で表されるスルホンアミド化合物を、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等のアゾジカルボン酸ジエステル試薬およびトリフェニルホスフィンの存在下、前記一般式 (XVI) で表される化合物と通常室温～還流温度で通常 30 分間～1 日間 N-アルキル化を行い、相当する N, N-ジ置換スルホンアミド化合物を得る。

## 【0079】

2～3) 得られた N, N-ジ置換スルホンアミド化合物を、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、メルカプト酢酸、チオフェノール等のチオール試薬を用いて通常室温～還流温度で通常 1 時間～1 日間脱保護化を行い、相当する第二級アミン化合物を得た後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより本発明の前記一般式 (IIe) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。

## 【0080】

## 工程 7-3

前記一般式 (IIe) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (If) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。工程 1-9 同様、加水分解後、R<sup>12</sup>、R<sup>24</sup>及び/又は Y<sup>1</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

## 【0081】

## 工程7-4

以下の方法1乃至6に従い処理した後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、前記一般式(IIe)で表される化合物から本発明の前記一般式(II f)で表される化合物を製造することができる。

## 【0082】

## &lt;方法1&gt;

前記一般式(IIe)で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンダー7-セン等の塩基の存在下、前記一般式(XXI)又は(XXII)で表される酸クロリドと通常0℃～還流温度で通常30分間～1日間反応を行う。

## 【0083】

## &lt;方法2&gt;

前記一般式(IIe)で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンダー7-セン等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式(XXIII)で表されるイソシアネート化合物と通常0℃～還流温度で通常30分間～1日間反応を行う。

## 【0084】

## &lt;方法3&gt;

前記一般式(IIe)で表される化合物を、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式(XXIV)で表されるカルボン酸化合物と通常0℃～還流温度で通常1時間～2日間反応を行う。

【0085】

## &lt;方法4&gt;

前記一般式(IIe)で表される化合物を、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、トルエン、N、N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、N-(ベンジルオキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン等の前記一般式(XXV)で表されるグアニジン化試薬と通常室温～還流温度で通常1時間～5日間反応を行う。

【0086】

## &lt;方法5&gt;

前記一般式(XXXII)で表されるアルデヒド化合物又は前記一般式(XXXIV)で表されるケトン化合物を、テトラヒドロフラン、1,2-ジクロロエタン、酢酸、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、シアノ化水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下、前記一般式(IIe)で表される化合物を用いて通常室温～還流温度で通常1時間～1日間還元アミノ化を行う。

【0087】

## &lt;方法6&gt;

前記一般式(IIe)で表される化合物を、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンダー7-セン等の塩基の存在下、必要に応じてヨウ化ナトリウムを添加して、前記一般式(XXXI)で表されるアルキル化剤と通常室温～還流温度で通常1時間～2日間N-アルキル化を行う。

【0088】

## 工程7-5

前記一般式(IIIf)で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式(Ig)で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる

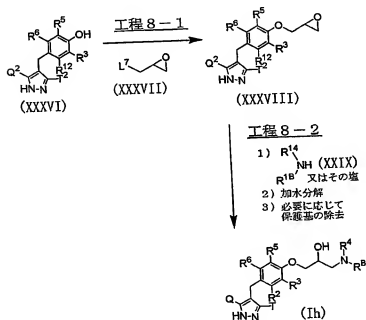
溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。工程 1-9 同様、加水分解後、R<sup>12</sup>、R<sup>24</sup>、Y<sup>1</sup>及び／又は Z<sup>3</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

## 【0089】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、R<sup>1</sup>が水素原子であり、Xが酸素原子であり、Yが  $-CH_2CH(OH)CH_2-$  であり、Zが R<sup>B</sup>である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

## 【0090】

## 【化18】



## 【0091】

(式中の L<sup>7</sup>はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基、ノシルオキシ基等の脱離基であり、R<sup>1B</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>B</sup>、Q、Q<sup>2</sup>、Tおよび T<sup>2</sup>は前記と同じ意味をもつ)

【0092】

## 工程8-1

前記一般式(XXXVI)で表される化合物を不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、前記一般式(XXXVII)で表されるアルキル化試薬でO-アルキル化することにより、前記一般式(XXXVIII)で表される化合物を製造することができる。O-アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。

【0093】

## 工程8-2

前記一般式(XXXVIII)で表される化合物に不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンダー7-セン、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式(XXIX)で表されるアミン化合物又はその塩を付加し、アルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式(Ih)で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。付加反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1-9同様、加水

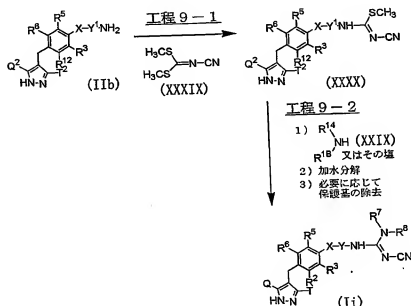
分解後、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>及び／又はR<sup>1B</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

## 【0094】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、R<sup>1</sup>及びR<sup>4</sup>が水素原子であり、Zが-C(=NCN)N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

## 【0095】

## 【化19】



## 【0096】

[式中のR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1</sub>-6アルキル基およびC<sub>1</sub>-6アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子、アミノ基およびC<sub>1</sub>-6アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基または前記の置換基群(i)から選択される同種または異種の基を1~5個有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基であるか、或いはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として水酸基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-6アルキル基、オキシ基、カルバモイル(C<sub>1</sub>-6アルキル)基、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-6アル

キル) 基および C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し、R<sup>1b</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>、Q、Q<sup>2</sup>、T、T<sup>2</sup>、X、Y および Y<sup>1</sup> は前記と同じ意味をもつ]

【0097】

## 工程 9-1

前記一般式 (I I b) で表される化合物を不活性溶媒中、前記式 (X X X I X) で表されるイソチオ尿素化試薬と縮合させることにより、前記一般式 (X X X X) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

【0098】

## 工程 9-2

前記一般式 (X X X X) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (X X I X) で表されるアミン化合物又はその塩と縮合し、アルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I i) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、2-プロパノール、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウ



ムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。工程1-9同様、加水分解後、R<sup>1</sup>B、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>及び/又はY<sup>1</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

#### 【0099】

前記製造方法において保護基を除去する場合は、常法に従い上記以外の手順にて適宜実施することもできる。

#### 【0100】

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

#### 【0101】

本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、辛酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、N-メチル-D-グルカミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

#### 【0102】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物には、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

#### 【0103】

本発明の前記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体が存在するが、本

発明においてはシス (Z) 体の化合物またはトランス (E) 体の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。

#### 【0104】

本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシルオキシ部分又はガラクトピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、R 配置の化合物と S 配置の化合物の 2 種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

#### 【0105】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式 (I) で表される化合物における水酸基 (グルコピラノシル部分又はガラクトピラノシル部分の水酸基、場合により R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、Y や Z に存在する水酸基)、環状アミノ基 (R<sup>1</sup> が水素原子の場合) およびアミノ基又はモノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基 (R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> や Z がアミノ基又はモノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基を有する置換基である場合) から選択される 1 以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>2-7</sub>アシル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>2-7</sub>アシル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) 基等を挙げることができ、環状アミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>2-7</sub>アシル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>2-7</sub>アシル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) 基、(C<sub>2-7</sub>アシルオキシ) メチル基、1- (C<sub>2-7</sub>アシルオキシ) エチル基、(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) オキシメチル基、1- [(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) オキシ] エチル基、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) オキシカルボニルオキシメチル基、1- [(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) オキシカルボニルオキシ] エチル基等を挙げるができる。C<sub>1-6</sub>アルコキシ (

C<sub>2-7</sub>アシル) 基とは、前記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換された前記C<sub>2-7</sub>アシル基をいい、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>2-7</sub>アシル) 基とは、前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された前記C<sub>2-7</sub>アシル基をいい、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) 基とは、前記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換された前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基をいい、(C<sub>2-7</sub>アシルオキシ) メチル基とは、前記C<sub>2-7</sub>アシル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1- (C<sub>2-7</sub>アシルオキシ) エチル基とは、前記C<sub>2-7</sub>アシル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいい、(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) オキシメチル基とは、前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1- [ (C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) オキシ] エチル基とは、前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。また、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) オキシカルボニル基とは、前記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基を有する環状アルコキシカルボニル基をいい、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) オキシカルボニルオキシメチル基とは、上記(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) オキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1- [ (C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) オキシカルボニルオキシ] エチル基とは、上記(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) オキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。更には、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシルオキシ基又はガラクトピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが好ましく、グルコピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが更に好ましい。

#### 【0106】

本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体は、例えば、下記ヒト SGLT1 活性阻害作用確認試験において、強力なヒト SGLT1 活性阻害作用を示し、またラットを用いた血糖値上昇抑制作用確認試験において優れた血糖値の上昇抑制作用を発揮した。このように、本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体は、小腸において優れた SGLT1 活性阻害作用を発現し、血糖値の上昇を顕著に抑制することができる。それ故、本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロド

ラッグは、食後高血糖抑制剤、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤、並びに小腸における SGLT1 活性に関連する、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症（例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症）、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うつ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤として極めて有用である。

#### 【0107】

また、本発明の化合物は、SGLT1 活性阻害薬以外の少なくとも 1 種の薬剤と適宜組み合わせることもできる。本発明の化合物と組み合わせる使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール (D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物 (advanced glycation endproducts) 生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リントクト-アシッド-ジペプチダーゼ (N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid-dipeptidase) 阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子 (PDGF)、血小板由来成長因子 (PDGF) 類縁体（例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB）、上皮増殖因子 (EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒ

ドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル (bimoclomol)、スロデキシド (sulodexide)、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

#### 【0108】

本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

#### 【0109】

本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用するSGLT1活性阻害薬以外の薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

#### 【0110】

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

### 【0111】

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isagliptazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のベルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\gamma$ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のベルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のベルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha/\gamma$ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベキサロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

### 【0112】

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25,637、カミグリボース、MDL-73,945等の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の $\alpha$ -アミラーゼ阻害薬等のSGLT1活性阻害薬以外の化合物が挙げられる。糖吸収阻害剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

#### 【0113】

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

#### 【0114】

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド(グリベンクラミド)、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリビジド、グリキドン、グリソクセビド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レバグリニド等が挙げられる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、また脾臓 $\beta$ 細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

#### 【0115】

SGLT2活性阻害薬としては、T-1095を始め、特開平10-237089号公報、特開2001-288178号公報、WO01/16147公報、

WO01/27128公報、WO01/68660公報、WO01/74834公報、WO01/74835公報、WO02/28872公報、WO02/36602公報、WO02/44192公報、WO02/53573公報等記載の化合物等が挙げられる。SGLT2活性阻害薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

#### 【0116】

インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

#### 【0117】

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSLR-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、C-P-368296等が挙げられ、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4 (exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害



薬、D-カイトイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

#### 【0118】

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ボナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット (imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾボルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレスタット (lindolrestat) が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

#### 【0119】

終末糖化産物生成阻害薬としては、ビリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

#### 【0120】

プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

#### 【0121】

γ-アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF-κB阻害薬としては、デクスリボタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化-α-リントアジドペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキッド及びY-128は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

#### 【0122】

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ビタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestolone)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crilvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

## 【0123】

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化の亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

## 【0124】

$\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696、YM178等が挙げられる。 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪における $\beta_3$ -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

## 【0125】

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-

309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、CL-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイムA: コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特には高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA: コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症の処置に更に好ましい。

#### 【0126】

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシンナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレステラミン、コレステラン、塩酸コレセバラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害

薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

### 【0127】

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT<sub>2C</sub>-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アゴニスト、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H<sub>3</sub>-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レブチン、レブチン類縁体、レブチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 $\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレートドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアルニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリブタン、(+)ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、プロロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴ

ニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジェチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドブレキシ、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、H3-ヒスタミンアンタゴニストとしてはG T-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

#### 【0128】

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリル水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル (moexipril)、レンチア

プリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特には糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

#### 【0129】

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-100240、ファシドトリル (fasidotril)、サムパトリラート、GW-660511X、ミキサンプリル (mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特には糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

#### 【0130】

アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、特には糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

#### 【0131】

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特には糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

#### 【0132】

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロベンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダバミド、トリバミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロラクトン、トリウムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- $\alpha$ 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

### 【0133】

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダバミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸ブラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ピソプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニブラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラビジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬



としては、レセルピン等が挙げられ、 $\alpha 2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxonidine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリベキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

#### 【0134】

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼブ、トラピジル、ペラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にアテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

#### 【0135】

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿酸リカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

#### 【0136】

例えば、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類似体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類似体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類似体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受

性増強薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル

、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼⅠⅠ阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイトイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、SGLT2活性阻害薬、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。

#### 【0137】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

#### 【0138】

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または

希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用することは、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

### 【0139】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1~1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01~300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

### 【0140】

#### 【発明の実施の形態】

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

### 【0141】

#### 【実施例】

### 【0142】

#### 参考例1

#### 2-アミノ-2-メチルプロピオンアミド

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸(1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.63g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.21g)、トリエチルアミン(1.76mL)および28%アンモニア水溶液(2mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5mol/L塩酸、水、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオンアミド(0.26g)を得た。これをメタノール(5mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(30mg)を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧下濃縮して標記化合物(0.11g)を得た。

## 【0143】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (6H, s), 1.9 (2H, brs), 6.83 (1H, brs), 7.26 (1H, brs)

## 【0144】

## 参考例2

2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)アセトアミド

グリシンアミド塩酸塩(0.11g)およびトリエチルアミン(0.35mL)の塩化メチレン(3mL)懸濁液に2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(0.27g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0.5mol/L塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=20/1)で精製して標記化合物(72mg)を得た。

## 【0145】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

3.57 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.1 (1H, brs), 7.33 (1H, brs), 7.8-7.9 (2H, m), 7.95-8.1 (2H, m), 8.16 (1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ )

## 【0146】

## 参考例3

(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオンアミド

グリシンアミド塩酸塩の代わりにL-アラニンアミド塩酸塩を用いて参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0147】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.33 (3H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.03 (1H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.75-7.85 (2H, m), 7.85-7.9 (1H, m), 8.05-8.15 (1H, m)

【0148】

参考例 4

2-メチル-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオンアミド  
グリシンアミド塩酸塩の代わりに2-アミノ-2-メチルプロピオンアミドを用いて参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。

【0149】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.32 (6H, s), 7.2-7.3 (2H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 7.92 (1H, s), 7.95-8.0 (1H, m), 8.05-8.15 (1H, m)

【0150】

参考例 5

3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオンアミド  
グリシンアミド塩酸塩の代わりに3-アミノプロピオンアミド塩酸塩を用いて参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。

【0151】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.27 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.0-3.15 (2H, m), 6.85 (1H, brs), 7.34 (1H, brs), 7.8-7.9 (2H, m), 7.95-8.05 (3H, m)

【0152】

参考例 6

[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メタノール

4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.44 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に炭酸セシウム (7.17 g)、ベンジル 3-プロモプロピルエーテル (4.81 g) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え室温で4日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)ベンズアルデヒドを得た。これをエタノー

ル (20 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (757 mg) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え減圧下濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 2/1) で精製して標記化合物 (5.17 g) を得た。

【0153】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.54 (1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.05-2.15 (2H, m), 3.66 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.09 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.52 (2H, s), 4.61 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.85-6.95 (2H, m), 7.2-7.35 (7H, m)

【0154】

参考例 7

[4- (2-ベンジルオキシエトキシ) フェニル] メタノール

ベンジル 3-ブロモプロピルエーテルの代わりにベンジル 2-ブロモエチルエーテルを用いて参考例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0155】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.53 (1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 3.8-3.85 (2H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 4.62 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.64 (2H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.25-7.4 (7H, m)

【0156】

参考例 8

[4- (4-ベンジルオキシブトキシ) フェニル] メタノール

ベンジル 3-ブロモプロピルエーテルの代わりにベンジル 4-ブロモブチルエーテルを用いて参考例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0157】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.52 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 1.75-1.95 (4H, m), 3.54 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.98 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.52 (2H, s), 4.61 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.8-6.9 (2H, m), 7.

2-7.4 (7H, m)

【0158】

## 参考例 9

〔4-（3-ベンジルオキシプロポキシ）-2-メチルフェニル〕メタノール  
4-ブプロモ-3-メチルフェノール（2.5 g）のN, N-ジメチルホルムアミド（10 mL）溶液に炭酸セシウム（4.79 g），ベンジル3-ブロモプロピルエーテル（2.48 mL）および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で60時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより4-（3-ベンジルオキシプロポキシ）-1-ブプロモ-2-メチルベンゼンを得た。これをテトラヒドロフラン（100 mL）に溶解し、-78℃アルゴン雰囲気下n-ブチルリチウム（2.46 mol/L n-ヘキサン溶液、6 mL）を加え5分間撹拌した。反応混合物にN, N-ジメチルホルムアミド（2.57 mL）を加え、0℃に昇温し1時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより4-（3-ベンジルオキシプロポキシ）-2-メチルベンズアルデヒドを得た。これをエタノール（40 mL）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（506 mg）を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物にメタノールを加え、減圧下濃縮した後、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1.5/1）で精製して標記化合物（3.33 g）を得た。

【0159】

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.37 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 2.0-2.15 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.66 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.08 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.52 (2H, s), 4.63 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.65-6.8 (2H, m), 7.15-7.4 (6H, m)

【0160】



## 参考例 10

[4- (2-ベンジルオキシエトキシ) -2-メチルフェニル] メタノール  
ベンジル 3-ブロモプロピルエーテルの代わりにベンジル 2-ブロモエチル  
エーテルを用いて参考例 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0161】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.39 (1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 2.35 (3H, s), 3.8-3.85 (2H, m), 4.1-4.2 (2H, m),  
4.6-4.65 (4H, m), 6.73 (1H, dd,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $2.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ),  
7.22 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.25-7.4 (5H, m)

## 【0162】

## 参考例 11

4- { [4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メチル } -1, 2-  
ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

[4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メタノール (5.17 g)  
) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (3.04 mL)  
およびメタンスルホニルクロリド (1.62 mL) を加え、1時間攪拌後  
、不溶物を濾去した。得られたメシル酸 [4- (3-ベンジルオキシプロポキシ)  
) フェニル] メチルのテトラヒドロフラン溶液を、水素化ナトリウム (60%、  
875 mg) および 4-メチル-3-オキソ吉草酸エチル (3.3 g) のテトラ  
ヒドロフラン (50 mL) 懸濁液に加え、8時間加熱還流した。反応混合物に 1  
mol/L 塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸  
マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣のトルエン (10 mL)  
溶液にヒドラジン 1 水和物 (2.76 mL) を加え、100℃で一晩攪拌した。  
反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/  
メタノール = 50/1 ~ 20/1) で精製して標記化合物 (5.22 g) を得た。  
。

## 【0163】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.14 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.0-2.1 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.6-3.7 (4H, m)

), 4.04 (2H, t, J=6.5Hz), 4.51 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.2-7.35 (5H, m)

【0164】

参考例 12

4- { [4- (2-ベンジルオキシエトキシ) フェニル] メチル } -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

[4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メタノールの代わりに [4- (2-ベンジルオキシエトキシ) フェニル] メタノールを用いて参考例 11 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0165】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.14 (6H, d, J=7.3Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.66 (2H, s), 3.75-3.85 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.1-7.15 (2H, m), 7.25-7.4 (5H, m)

【0166】

参考例 13

4- { [4- (4-ベンジルオキシブトキシ) フェニル] メチル } -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

[4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メタノールの代わりに [4- (4-ベンジルオキシブトキシ) フェニル] メタノールを用いて参考例 11 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0167】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.14 (6H, d, J=7.0Hz), 1.7-1.9 (4H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.53 (2H, t, J=6.1Hz), 3.66 (2H, s), 3.93 (2H, t, J=6.3Hz), 4.51 (2H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.2-7.35 (5H, m)

【0168】

参考例 14

4- { [4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) -2-メチルフェニル] メチル

1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メタノールの代わりに  
4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メタノールを用  
いて参考例11と同様の方法で標記化合物を得た。

# 【0169】

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.04 (6H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.9-2.0 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.65-2.8 (1H, m),  
3.44 (2H, s), 3.56 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.97 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.47 (2H, s)  
, 6.55-6.75 (2H, m), 6.78 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.2-7.35 (5H, m)

# 【0170】

参考例15

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-イソ  
プロピル-3H-ピラゾール-3-オン

[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メタノールの代わりに  
4-ベンジルオキシフェニル]メタノールを用いて参考例11と同様の方法で標  
記化合物を得た。

# 【0171】

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.06 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.75-2.9 (1H, m), 3.5 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.85  
-6.9 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

# 【0172】

参考例16

4-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル  
-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メタノールの代わりに  
4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メタノールを用い  
て参考例11と同様の方法で標記化合物を得た。

# 【0173】

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm:

1.1 (6H, d, J=6.9Hz), 2.3 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.6 (2H, s), 3.75-3.85 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5 Hz), 6.74 (1H, d, J=2.5Hz), 6.94 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

## 【0174】

## 参考例 17

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン (5.08 g)、アセトブロモ-α-D-グルコース (5.49 g) およびベンジルトリ(n-ブチル)アンモニウムクロリド (2.08 g) の塩化メチレン (40 mL) 溶液に 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (8 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 1/3 ~ 1/5) で精製後、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 1/2 ~ 1/4) で精製して標記化合物 (2.75 g) を得た。

## 【0175】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.15 (6H, d, J=7.1Hz), 1.87 (3H, s), 1.95-2.1 (11H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.5-3.7 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.03 (2H, t, J=6.4Hz), 4.15 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=12.3Hz, 4.1Hz), 4.51 (2H, s), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m), 7.2-7.35 (5H, m)

## 【0176】

## 参考例 18

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4- { [4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メチル } -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3 H-ピラゾール-3-オンの代わりに4- { [4- (2-ベンジルオキシエトキシ) フェニル] メチル } -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3 H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例 17 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0177】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.14 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.8-2.95 (1H, m), 3.57 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 3.63 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 3.75-3.9 (3H, m), 4.05-4.2 (3H, m), 4.31 (1H, dd,  $J=12.4\text{Hz}$ , 4.1Hz), 4.62 (2H, s), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.6 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m), 7.25-7.4 (5H, m)

## 【0178】

参考例 19

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -4- { [4- (4-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メチル } -5-イソプロピル-1 H-ピラゾール

4- { [4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メチル } -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3 H-ピラゾール-3-オンの代わりに4- { [4- (4-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] メチル } -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3 H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例 17 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0179】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (6H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.7-1.9 (7H, m), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.5-3.6 (3H, m), 3.62 (1H, d,  $J=16.3\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 3.92 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 4.1-4.2 (1H, m), 4.31 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ , 4.1Hz), 4.51 (2H, s), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.2-7.4 (5H, m)

## 【0180】

## 参考例 20

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例 17 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0181】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.8 (3H, s), 1.9-2.15 (11H, m), 2.25 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.49 (1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 3.59 (1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 3.64 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0-4.05 (2H, m), 4.1-4.15 (1H, m), 4.3 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ , 4.1Hz), 4.51 (2H, s), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.57 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2.6Hz), 6.68 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.2-7.4 (5H, m)

## 【0182】

## 参考例 21

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール}

4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-{[4-(3-ベンジルオキシフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例 17 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0183】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.16 (6H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.85 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.57 (1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 3.63 (1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.31 (1H, dd,  $J=12.6\text{Hz}$ ,  $3.9\text{Hz}$ ), 5.02 (2H, s), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

【0184】

参考例 22

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-メチルフエニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-{[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-メチルフエニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例 17と同様の方法で標記化合物を得た。

【0185】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.81 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 3.5 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 3.59 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 3.75-3.9 (3H, m), 4.05-4.2 (3H, m), 4.3 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $4.1\text{Hz}$ ), 4.62 (2H, s), 5.1-5.3 (3H, m), 5.55 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.6 (1H, dd,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $2.5\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.8 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.25-7.4 (5H, m)

【0186】

参考例 23

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(2.75g)をメタノール(20mL)-テトラヒドロフラン(9mL)混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(550mg)を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物(2.47g)を得た。

## 【0187】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.89 (3H, s), 1.95-2.1 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.58 (1H, d,  $J=16.3\text{Hz}$ ), 3.63 (1H, d,  $J=16.3\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (3H, m), 4.05-4.1 (2H, m), 4.13 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 4.3 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $4.1\text{Hz}$ ), 5.15-5.3 (3H, m), 5.58 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m)

## 【0188】

## 参考例 24

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例 23と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0189】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.16 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.58 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.63 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.0-4.1 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.



25-4.35 (1H, m), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m),  
7.0-7.1 (2H, m)

## 【0190】

## 参考例 25

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(4-ヒドロキシブトキシ)フェニル]メチル-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(4-ベンジルオキシブトキシ)フェニル]メチル-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例 23 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0191】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.65-1.8 (2H, m), 1.8-1.95 (5H, m), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.57 (1H, d, J=16.2Hz), 3.63 (1H, d, J=16.2Hz), 3.71 (2H, t, J=6.3Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=6.2Hz), 4.14 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.1Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m)

## 【0192】

## 参考例 26

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(3-ベン

ジロキシプロポキシ) - 2-メチルフェニル] メチル} - 5-イソプロピル-  
1 H-ピラゾールを用いて参考例 23 と同様の方法で標記化合物を得た。

# 【0193】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.95-2.05 (8H, m), 2.06 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.5 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 3.58 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 3.75-3.9 (3H, m), 4.0-4.15 (3H, m), 4.28 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $4.1\text{Hz}$ ), 5.1-5.3 (3H, m), 5.55 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.5\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )

# 【0194】

## 参考例 27

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[ (4-ヒドロキシフェニル) メチル] -5-イソプロピル-1 H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[ (4-(3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル) メチル] -5-イソプロピル-1 H-ピラゾールの代わりに 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[ (4-ベンジルオキシフェニル) メチル] -5-イソプロピル-1 H-ピラゾールを用いて参考例 23 と同様の方法で標記化合物を得た。

# 【0195】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.89 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.57 (1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 3.61 (1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 4.05-4.2 (1H, m), 4.29 (1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}$ ,  $4.0\text{Hz}$ ), 4.91 (1H, brs), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.6 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

# 【0196】

## 参考例 28

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例23と同様の方法で標記化合物を得た。

# 【0197】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.51 (1H, d, J=16.9Hz), 3.59 (1H, d, J=16.9Hz), 3.8-3.85 (1H, m), 3.9-3.95 (2H, m), 4.0-4.1 (2H, m), 4.11 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.5Hz), 4.28 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.1Hz), 5.1-5.3 (3H, m), 5.55 (1H, d, J=7.9Hz), 6.6 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.7Hz), 6.71 (1H, d, J=2.7Hz), 6.82 (1H, d, J=8.3Hz)

# 【0198】

## 参考例29

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アジプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (2.21 g) の塩化メチレン (35 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.65 mL) およびメタンスルホンクロリド (0.33 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-

ーアセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-(1  
4-[3-(メタンスルホニルオキシ)プロポキシ]フェニル]メチル)-1H  
-ピラゾールを得た。これをN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解  
し、アジ化ナトリウム(0.46g)を加え、100℃で1.5時間攪拌した。  
反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回洗浄後、無  
水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/3)  
で精製して標記化合物(1.6g)を得た。

## 【0199】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.89 (3H, s), 1.95-2.1 (11H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.5  
(2H, t, J=6.7Hz), 3.57 (1H, d, J=15.9Hz), 3.63 (1H, d, J=15.9Hz), 3.8-3  
.9 (1H, m), 4.0 (2H, t, J=5.9Hz), 4.1-4.2 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J=12.2H  
z, 4.2Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.1  
(2H, m)

## 【0200】

## 参考例30

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキ  
シ)-4-{[4-(2-アジドエトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロ  
ピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオ  
キシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-  
イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O  
-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-ヒドロキ  
シエトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い  
て参考例29と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0201】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.89 (3H, s), 2.01, (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s)

, 2.85-2.95 (1H, m), 3.5-3.7 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.11 (2H, t, J=5.1Hz), 4.14 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.2Hz), 4.31 (1H, dd, J=12.2Hz, 4.0Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m)

## 【0202】

## 参考例 31

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(4-アジドブトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(4-ヒドロキシブトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例 29 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0203】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.7-1.95 (7H, m), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.35 (2H, t, J=6.8Hz), 3.57 (1H, d, J=16.0Hz), 3.63 (1H, d, J=16.0Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.94 (2H, t, J=6.0Hz), 4.14 (1H, dd, J=12.6Hz, 2.5Hz), 4.31 (1H, dd, J=12.6Hz, 4.1Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m)

## 【0204】

## 参考例 32

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アジドプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-

ーアセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [ 4 - ( 3-ヒドロキシプロポキシ) - 2-メチルフエニル] メチル} - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例 29 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0205】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.81 (3H, s), 1.95-2.1 (11H, m), 2.26 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.45-3.55 (3H, m), 3.59 (1H, d, J=16.5Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.29 (1H, dd, J=12.6Hz, 4.1Hz), 5.1-5.3 (3H, m), 5.55 (1H, d, J=7.9Hz), 6.57 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.6Hz), 6.68 (1H, d, J=2.6Hz), 6.8 (1H, d, J=8.7Hz)

## 【0206】

## 参考例 33

3 - ( 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [ 4 - ( 2-アジドエトキシ) - 2-メチルフエニル] メチル} - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3 - ( 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [ 4 - ( 3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] メチル} - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3 - ( 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [ 4 - ( 2-ヒドロキシエトキシ) - 2-メチルフエニル] メチル} - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例 29 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0207】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.82 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.05-4.15 (3H, m), 4.29 (1H, dd, J=12.2Hz, 4.2Hz), 5.1-5.3 (3H, m), 5.56 (1H, d, J=7.7Hz), 6.6 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.6Hz), 6.71 (1H, d, J=2.6Hz), 6.82 (1H, d, J=8.3Hz)

## 【0208】

## 実施例 1

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アジドプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (1.6 g) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に 10% バラジウム炭素粉末 (300 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (1.5 g) を得た。

## 【0209】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.85-2.0 (8H, m), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.8-3.0 (3H, m), 3.6 (2H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.01 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.11 (1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 2.5Hz), 4.29 (1H, dd,  $J=12.4\text{Hz}$ , 3.9Hz), 5.05-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m)

## 【0210】

## 実施例 2

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-アミノエトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アジドプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-アジドエトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0211】

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.16 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.05 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.57 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.63 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 3.94 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.1-4.2 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 5.15-5.3 (3H, m), 5.5-5.65 (1H, m), 6.75-6.8 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m)

【0212】

#### 実施例 3

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(4-アミノプロキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アジドプロキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(4-アジドプロキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 1と同様の方法で標記化合物を得た。

【0213】

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.15 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.5-1.65 (2H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.76 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.56 (1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 3.62 (1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 3.92 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 4.1-4.2 (1H, m), 4.31 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ , 4.1Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

【0214】

#### 実施例 4

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロキシ)-2-メチルフェニル]メチル}



—5—イソプロピル—1H—ビラゾール

3—(2, 3, 4, 6—テトラ—O—アセチル— $\beta$ —D—グルコピラノシルオキシ)—4—{[4—(3—アジドプロポキシ) フェニル] メチル} —5—イソプロピル—1H—ビラゾールの代わりに3—(2, 3, 4, 6—テトラ—O—アセチル— $\beta$ —D—グルコピラノシルオキシ)—4—{[4—(3—アジドプロポキシ)—2—メチルフェニル] メチル} —5—イソプロピル—1H—ビラゾールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

【0215】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.05–1.15 (6H, m), 1.82 (3H, s), 1.85–1.95 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.75–2.95 (3H, m), 3.5 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 3.58 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 3.75–3.9 (1H, m), 3.9–4.05 (2H, m), 4.05–4.2 (1H, m), 4.29 (1H, dd,  $J=12.6\text{Hz}$ ,  $4.0\text{Hz}$ ), 5.1–5.3 (3H, m), 5.5–5.6 (1H, m), 6.58 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.7\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.8 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

【0216】

実施例5

3—(2, 3, 4, 6—テトラ—O—アセチル— $\beta$ —D—グルコピラノシルオキシ)—4—{[4—(2—アミノエトキシ)—2—メチルフェニル] メチル} —5—イソプロピル—1H—ビラゾール

3—(2, 3, 4, 6—テトラ—O—アセチル— $\beta$ —D—グルコピラノシルオキシ)—4—{[4—(3—アジドプロポキシ) フェニル] メチル} —5—イソプロピル—1H—ビラゾールの代わりに3—(2, 3, 4, 6—テトラ—O—アセチル— $\beta$ —D—グルコピラノシルオキシ)—4—{[4—(2—アジドエトキシ)—2—メチルフェニル] メチル} —5—イソプロピル—1H—ビラゾールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

【0217】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.05–1.15 (6H, m), 1.82 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s)

, 2.26 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 3.5 (1H, d, J=16.3Hz), 3.59 (1H, d, J=16.3Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.12 (1H, d, J=12.4Hz, 2.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.0Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55 (1H, d, J=7.9Hz), 6.59 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 6.7 (1H, d, J=2.6Hz), 6.81 (1H, d, J=8.5Hz)

## 【0218】

## 実施例 6

4- { [4- (3-アミノプロポキシ) フェニル] メチル } -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- { [4- (3-アミノプロポキシ) フェニル] メチル } -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.1 g) のメタノール (2 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.062 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (57 mg) を得た。

## 【0219】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.8 (2H, t, J=7.0Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.99 (2H, t, J=6.0Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.7-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0220】

## 実施例 7

4- { [4- (2-アミノエトキシ) フェニル] メチル } -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- { [4- (3-アミノプロポキシ) フェニル] メチル } -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- { [4- (2-アミノエトキ

シ) フェニル] メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0221】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 2.96 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 3.95 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.05-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

【0222】

実施例 8

4- { [4- (4-アミノブトキシ) フェニル] メチル} -3- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -4- { [4- (3-アミノプロポキシ) フェニル] メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -4- { [4- (4-アミノブトキシ) フェニル] メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0223】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.55-1.7 (2H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 3.93 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 5.0-5.15 (1H, m), 6.7-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

【0224】

実施例 9

4- { [4- (3-アミノプロポキシ) -2-メチルフェニル] メチル} -3- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -4- { [4- (3-アミノプロポキシ) フェニル] メチル} -5-イソ

プロピル-1 H-ピラゾールの代わりに 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロボキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1 H-ピラゾールを用いて実施例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

# 【0225】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.7-2.9 (3H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.95-5.1 (1H, m), 6.55-6.75 (2H, m), 6.85 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )

# 【0226】

## 実施例 10

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-([4-(3-(メタンスルホニルアミノ)プロボキシ)フェニル]メチル)-1 H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロボキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1 H-ピラゾール (0.36 g) の塩化メチレン (6 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.2 mL) およびメタンスルホニルクロリド (0.05 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/3 ~ 酢酸エチル) で精製して 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-([4-(3-(メタンスルホニルアミノ)プロボキシ)フェニル]メチル)-1 H-ピラゾール (255 mg) を得た。これをメタノール (6 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (2% メタノール溶液、0.11 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (0.16 g) を得た。

## 【0227】

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.05 (2H, m), 2.8-2.95 (4H, m), 3.24 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.3-3.45 (4H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 4.01 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0228】

## 実施例 11

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-([4-(2-(メタンスルホニルアミノ)エトキシ)フェニル]メチル)-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-アミノエトキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 10と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0229】

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.74 (1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 4.03 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.0-5.15 (1H, m), 6.8-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0230】

## 実施例 12

4-([4-{3-[N-(カルバモイルメチル)-N-(メタンスルホニル)アミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル]メチル)-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソ

プロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{4-[3-(カルバモイルメチルアミノ)プロポキシ]-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例10と同様の方法で標記化合物を得た。

# 【0231】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.95-2.1 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.0 (3H, s), 3.25-3.4 (4H, m), 3.46 (2H, t, J=7.1Hz), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.95-4.05 (4H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.7Hz), 6.72 (1H, d, J=2.7Hz), 6.85 (1H, d, J=8.3Hz)

# 【0232】

## 実施例13

4-(4-[3-(2-アミノアセチルアミノ)プロポキシ]フェニル)メチル)-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{4-[3-(2-アミノアセチルアミノ)プロポキシ]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.1 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸 (51 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (33 mg) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (93 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル~塩化メチレン/メタノール=30/1~20/1) で精製して3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{4-[3-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アセチルアミノ)プロポキシ]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (46 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、10%パラジ

ウム炭素粉末 (20 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 1.5 時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4- ( {4- [3- (2-アミノアセチルアミノ) プロポキシ] フェニル} メチル)-5-イソプロピル-1*H*-ピラゾール (34 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液、0.01 mL) を加え、室温で 30 分間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (23 mg) を得た。

## 【0233】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.23 (2H, s), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 3.98 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0234】

## 実施例 14

4- [ (4- {3- [ (S)-2-アミノプロピオニルアミノ] プロポキシ} フェニル) メチル] -3- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1*H*-ピラゾール

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸の代わりに (S)-2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロピオン酸を用いて実施例 13 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0235】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.24 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.9-2.0 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (7H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.98 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.15 (2H, m)

## 【0236】

## 実施例 15

4-〔4-〔3-(3-アミノプロピオニルアミノ)プロポキシ〕フェニルメチル〕-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸の代わりに3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオン酸を用いて実施例13と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0237】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.33 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.75-2.95 (3H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.0-5.1 (1H, m), 6.7-6.85 (2H, m), 7.0-7.15 (2H, m)

## 【0238】

## 実施例 16

4-〔4-〔3-〔(S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオニルアミノ〕プロポキシ〕フェニルメチル〕-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸の代わりに(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロピオン酸を用いて実施例13と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0239】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (7H, m), 3.55-3.7 (4H, m), 3.73 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 3.99 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0240】

## 実施例 17

4-〔4-〔3-〔(S)-2-アミノ-3-(1H-イミダゾール-4-イ



ル) プロピオニルアミノ] プロボキシ| フェニル) メチル] - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸の代わりに (S) - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3- (1H-イミダゾール-4-イル) プロピオン酸を用いて実施例 13 と同様の方法で標記化合物を得た。

#### 【0241】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.7-3.0 (3H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.5-3.55 (1H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=15.7Hz), 3.8-3.95 (3H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (3H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.54 (1H, s)

#### 【0242】

実施例 18

4- [ (4- {3- [2-アミノ-2- (メチル) プロピオニルアミノ] プロボキシ| フェニル) メチル] - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸の代わりに 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸を用いて実施例 13 と同様の方法で標記化合物を得た。

#### 【0243】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.29 (6H, s), 1.9-2.0 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=16.1Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.98 (2H, t, J=6.1Hz), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.2 (2H, m)

#### 【0244】

実施例 19

3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-4- [ (4- {3- {3- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] ウレイド] プロボキシ] フェニル] メチル] - 1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(97mg)の塩化メチレン(3mL)溶液にトリエチルアミン(0.035mL)およびクロロギ酸4-ニトロフェニル(35mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に4-(2-アミノエチル)モルホリン(41mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル~塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1)で精製して3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-(3-{3-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]ウレイド]プロポキシ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾール(58mg)を得た。これをメタノール(3mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.03mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタノール)で精製することにより標記化合物(39mg)を得た。

## 【0245】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.10-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.35-2.5 (6H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.2-3.45 (8H, m), 3.6-3.7 (6H, m), 3.73 (1H, d, J=15.9Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, t, J=6.2Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0246】

## 実施例 20

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-(3-{3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ウレイド]プロポキシ)フェニル]メチル}-1H-ピラゾール

4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりにN, N-ジメチルエチレンジ

アミンを用いて実施例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0247】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.43 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ )  
 , 2.85-2.95 (1H, m), 3.2-3.4 (8H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d,  $J=15$   
 .9Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.8  
 5 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

【0248】

実施例 21

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(3-{3-[2-ヒ  
 ドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチル]ウレイド}プロ  
 ボキシ)フェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに2-アミノ-2-メチル-1  
 , 3-プロパンジオールを用いて実施例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0249】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (9H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.2-3.45 (6H, m),  
 3.5-3.8 (7H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.0-5.15 (1H, m  
 ), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

【0250】

実施例 22

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(3-{3-[2-ヒ  
 ドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]ウレイド}プロボキシ)フェニル  
 ]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに2-アミノ-1, 3-プロパ  
 ンジオールを用いて実施例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0251】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m

), 3.5-3.75 (8H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, t, J=6.2Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0252】

## 実施例 23

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{(4-{3-{3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド}プロポキシ}フェニル)メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに2-アミノエタノールを用いて実施例19と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0253】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.21 (2H, t, J=5.5Hz), 3.25-3.45 (6H, m), 3.55 (2H, t, J=5.7Hz), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=16.1Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, t, J=6.2Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0254】

## 実施例 24

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{3-(2-ヒドロキシ-1,1-(ジメチル)エチル)ウレイド}プロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて実施例19と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0255】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.5 (6H, m), 1.22 (6H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.24 (2H, t, J=6.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5 (2H, s), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=15.8Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=6.2Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0256】

## 実施例 25

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[4-(3-{3-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]ウレイド}プロボキシ)フェニル]メチル]-1H-ピラゾール

4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに1-(2-アミノエチル)ピロリジンを用いて実施例19と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0257】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.75-1.85 (4H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.5-2.65 (6H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.2-3.45 (8H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0258】

## 実施例 26

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(3-{3-[2-ヒドロキシ-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチル]ウレイド}プロボキシ)フェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを用いて実施例19と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0259】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.2-3.45 (6H, m), 3.55-3.7 (8H, m), 3.73 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 3.97 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0260】

## 実施例 27

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(3-{4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル}カルボニルアミノ}プロボキシ)-2-メチルフェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりにN-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンをを用いて実施例19と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0261】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.4-2.55 (6H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.45 (10H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=6.1Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 6.7 (1H, d, J=2.6Hz), 6.85 (1H, d, J=8.5Hz)

## 【0262】

## 実施例28

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{3-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチル]ウレイド}プロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例19と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0263】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.19 (3H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.5-3.75 (7H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=6.2Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 6.71 (1H, d, J=2.5Hz), 6.85 (1H, d, J=8.6Hz)

## 【0264】

## 実施例 29

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{3-[2-ヒドロキシ-1, 1-(ジメチル)エチル]ウレイド}プロポキシ)-2-メチルフエニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)-2-メチルフエニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて実施例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0265】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.23 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.24 (2H, t, J=6.8Hz), 3.25-3.4 (4H, m), 3.5 (2H, s), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=6.2Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 6.71 (1H, d, J=2.6Hz), 6.85 (1H, d, J=8.5Hz)

## 【0266】

## 実施例 30

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド}プロポキシ)-2-メチルフエニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオ

キシ) - 4 - { [ 4 - ( 3 - アミノプロポキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソ  
 プロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ア  
 セチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [ 4 - ( 3 - アミノプロポ  
 キシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール  
 を用い、4 - ( 2 - アミノエチル) モルホリンの代わりに 2 - アミノエタノール  
 を用いて実施例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0267】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3  
 .22 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 3.25-3.4 (6H, m), 3.55 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.6-3.75  
 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.96 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.95-5.05 (1H, m), 6.  
 62 (1H, dd,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$   
 )

## 【0268】

実施例 31

4 - { [ 4 - ( 2 - { 3 - [ 1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチル] ウレ  
 イド ] エトキシ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 3 - ( $\beta$  - D - グルコピラ  
 ノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオ  
 キシ) - 4 - { [ 4 - ( 3 - アミノプロポキシ) フェニル] メチル } - 5 - イソ  
 プロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ア  
 セチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [ 4 - ( 2 - アミノエトキ  
 シ) - 2 - メチルフェニル] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを  
 用い、4 - ( 2 - アミノエチル) モルホリンの代わりに 2 - アミノ - 2 - メチル  
 プロピオンアミドを用いて実施例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0269】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.44 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3  
 .4 (4H, m), 3.44 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m),



3.95 (2H, t, J=5.3Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 6.72 (1H, d, J=2.6Hz), 6.86 (1H, d, J=8.5Hz)

## 【0270】

## 実施例 32

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(2-{3-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチル]ウレイド}エトキシ)-2-メチルフェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(2-アミノエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0271】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.2 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.43 (2H, t, J=5.3Hz), 3.5-3.75 (7H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.94 (2H, t, J=5.3Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.7Hz), 6.73 (1H, d, J=2.7Hz), 6.86 (1H, d, J=8.3Hz)

## 【0272】

## 実施例 33

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(2-{3-[2-ヒドロキシ-1, 1-(ジメチル)エチル]ウレイド}エトキシ)-2-メチルフェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル]-5-イソ

プロピル-1 H-ピラゾールの代わりに 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-アミノエトキシ)-2-メチルフエニル]メチル}-5-イソプロピル-1 H-ピラゾールを用い、4-(2-アミノエチル)モルホリンの代わりに 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて実施例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0273】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.23 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.42 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.52 (2H, s), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.94 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.95-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.5\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )

## 【0274】

## 実施例 34

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]プロポキシ}-2-メチルフエニル)メチル]-5-イソプロピル-1 H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフエニル]メチル}-5-イソプロピル-1 H-ピラゾール (0.29 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.08 mL) およびメタンスルホンクロリド (0.04 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-([4-{[3-(メタンスルホンオキシ)プロポキシ]-2-メチルフエニル]メチル}-1 H-ピラゾール)を得た。これを N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (0.13 g) を加え、60°C で 9 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで

抽出した。有機層を水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル～塩化メチレン／メタノール＝10／1～5／1）で精製して標記化合物（91mg）を得た。

## 【0275】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.81 (3H, s), 1.9-2.0 (5H, m), 2.02 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.3-2.75 (12H, m), 2.75-2.9 (1H, m), 3.49 (1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 3.55-3.7 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.3 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $3.8\text{Hz}$ ), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.57 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.7\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )

## 【0276】

## 実施例 35

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例6と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0277】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.3-2.85 (13H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.96 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.95-5.1 (1H, m), 6.6 (1H, dd,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ )

), 6.84 (1H, d, J=8.5Hz)

# 【0278】

## 参考例 34

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{(4-{3-[N'-(シアノ)-S-(メチル) イソチオウレイド] プロポキシ} フェニル) メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{(4-(3-アミノプロポキシ) フェニル) メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.19 g) の 2-プロパノール (2 mL) 溶液に S, S'-ジメチル-N-シアノジチオイミノ炭酸エステル (57 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~塩化メチレン/メタノール=20/1) で精製して標記化合物 (0.19 g) を得た。

# 【0279】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.91 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.0-2.1 (8H, m), 2.56 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.5-3.65 (4H, m), 3.9-4.05 (3H, m), 4.11 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.3Hz), 4.29 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.0Hz), 5.05-5.15 (2H, m), 5.2-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=8.0Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m)

# 【0280】

## 実施例 36

4-((4-{3-(2-シアノ-3-メチルグアニジノ) プロポキシ} フェニル) メチル)-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-((4-{3-[N'-(シアノ)-S-(メチル) イソチオウレイド] プロポキシ} フェニル) メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (40 mg) にメチルアミン (40%メタノール溶液、2 mL) を加え、室温で

一晚攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をメタノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.02 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (18 mg) を得た。

## 【0281】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.05-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0282】

## 実施例 37

4-[(4-{3-[2-シアノ-3-(2-ヒドロキシエチル) グアニジノ]プロポキシ}フェニル)メチル]-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[N'-(シアノ)-S-(メチル)イソチオウレイド]プロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (30 mg) のメタノール (1 mL) 溶液に2-アミノエタノール (0.5 mL) を加え、50℃で一晚攪拌した。室温に冷却後、反応混合物にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.02 mL) を加え、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (15 mg) を得た。

## 【0283】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.5-3.7 (6H, m), 3.73 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0284】

## 実施例 38

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-(14-[3-(スルファモイルアミノ)プロポキシ]フェニル)メチル)-1H-ピラゾール

イソシアン酸クロロスルホニル (0.022 mL) のアセトニトリル (1 mL) 溶液に水 (0.005 mL) を加え、室温で 10 分間攪拌した。この反応混合物を 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (51 mg) およびトリエチルアミン (0.052 mL) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=30/1) で精製して 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-(14-[3-(スルファモイルアミノ)プロポキシ]フェニル)メチル)-1H-ピラゾール (18 mg) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.01 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (3 mg) を得た。

## 【0285】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.21 (2H, t, J=6.8Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.84 (1H, d, J=11.6Hz), 4.02 (2H, t, J=6.0Hz), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0286】

## 実施例 39

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ

シ) - 4 - ( { 4 - [ 3 - (カルバモイルメチルアミノ) プロポキシ] - 2 - メチルフェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [ 4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチルフェニル ] メチル } - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (9.8 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、2 - (2 - ニトロベンゼンスルホンアミノ) アセトアミド (40 mg)、トリフェニルホスフィン (45 mg) およびアジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、0.1 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル ~ 塩化メチレン / メタノール = 10 / 1) で精製して 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 4 - { (4 - { 3 - [ N - (2 - ニトロベンゼンスルホン) - N - (カルバモイルメチル) アミノ ] プロポキシ } - 2 - メチルフェニル) メチル } - 1 H - ピラゾール (9.2 mg) を得た。これをアセトニトリル (1 mL) に溶解し、炭酸セシウム (0.14 g) およびチオフェノール (0.012 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン / メタノール = 10 / 1 ~ 5 / 1) で精製して標記化合物 (5.7 mg) を得た。

#### 【0287】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.9-2.05 (11H, m), 2.26 (3H, s), 2.75-2.9 (3H, m), 3.28 (2H, s), 3.53 (1H, d, J=16.1Hz), 3.58 (1H, d, J=16.1Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.01 (2H, t, J=6.3Hz), 4.06 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.3Hz), 4.27 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.2Hz), 5.0-5.15 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.43 (1H, d, J=8.0Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 6.71 (1H, d, J=2.6Hz), 6.77 (1H, d, J=8.5Hz)

#### 【0288】

実施例 40

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-(カルバモイルメチルアミノ)プロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例39と同様の方法で標記化合物を得た。

#### 【0289】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.85-2.0 (8H, m), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.78 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.85-3.0 (1H, m), 3.27 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.01 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.11 (1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 4.3 (1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}$ ,  $4.0\text{Hz}$ ), 5.05-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.47 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m)

#### 【0290】

##### 実施例41

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{(4-{3-[(S)-1-(カルバモイル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)アセトアミドの代わりに(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオンアミドを用いて実施例39と同様の方法で標記化合物を得た。



## 【0291】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.27 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.85-2.0 (8H, m), 2.01 (3H, s),  
2.02 (3H, s), 2.65-2.8 (2H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.9-4.05  
(3H, m), 4.11 (1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 4.3 (1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}$ ,  $3.9\text{Hz}$ ),  
5.05-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.75-6.85  
(2H, m), 7.0-7.05 (2H, m)

## 【0292】

## 実施例 4 2

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4- [ (4- {3- [1-カルバモイル-1- (メチル) エチルアミノ] プロポキシ} フェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4- { [4- (3-ヒドロキシプロポキシ) -2-メチルフェニル] メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4- { [4- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、2- (2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) アセトアミドの代わりに2-メチル-2- (2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ) プロピオンアミドを用いて実施例 3 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0293】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.31 (6H, s), 1.85-2.0 (8H, m), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s),  
2.6-2.8 (2H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4  
.02 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.11 (1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}$ ,  $2.6\text{Hz}$ ), 4.3 (1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}$ ,  
4.1Hz), 5.05-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )  
, 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m)

## 【0294】

## 実施例 4 3

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-([4-(2-(カルバモイルメチルアミノ)エトキシ)-2-メチルフエニル]メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-([4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフエニル]メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-([4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルフエニル]メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例39と同様の方法で標記化合物を得た。

#### 【0295】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 2.96 (2H, t, J=5.2Hz), 3.32 (2H, s), 3.53 (1H, d, J=16.6Hz), 3.59 (1H, d, J=16.6Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.03 (2H, t, J=5.2Hz), 4.06 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.0Hz), 4.27 (1H, dd, J=12.3Hz, 4.2Hz), 5.0-5.15 (2H, m), 5.2-5.35 (1H, m), 5.43 (1H, d, J=8.0Hz), 6.64 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.3Hz), 6.74 (1H, d, J=2.3Hz), 6.78 (1H, d, J=8.5Hz)

#### 【0296】

##### 実施例44

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-([4-(2-(カルバモイル)エチルアミノ)エトキシ]-2-メチルフエニル)メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-([4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフエニル]メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-([4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルフエニル]メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)アセトアミドの代わりに3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオンア

ミドを用いて実施例 39 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0297】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.47 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 2.75-2.9 (1H, m), 2.9-3.05 (4H, m), 3.53 (1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 3.59 (1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 3.85-3.95 (1H, m), 4.0-4.1 (3H, m), 4.27 (1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}$ ,  $4.1\text{Hz}$ ), 5.0-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.43 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.6\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )

【0298】

実施例 45

4- ( {4- [3- (カルバモイルメチルアミノ) プロポキシ] -2-メチルフェニル} メチル) -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- [ {4- (3-アミノプロポキシ) フェニル} メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- ( {4- [3- (カルバモイルメチルアミノ) プロポキシ] -2-メチルフェニル} メチル) -5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0299】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.7-2.85 (3H, m), 3.24 (2H, s), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.01 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

【0300】

実施例 46

4- ( {4- [3- (カルバモイルメチルアミノ) プロポキシ] フェニル} メチル)

ル) - 3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3-アミノプロポキシ) フェニル] メチル } - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - ( [4 - {3 - (カルバモイルメチルアミノ) プロポキシ} フェニル] メチル ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

### 【0301】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.75 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25 (2H, s), 3.3-3.45 (4H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d,  $J=16.3\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 4.02 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

### 【0302】

#### 実施例 47

4 - { (4 - {3 - [(S) - 1 - (カルバモイル) エチルアミノ] プロポキシ} フェニル) メチル } - 3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3-アミノプロポキシ) フェニル] メチル } - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [ (4 - {3 - [(S) - 1 - (カルバモイル) エチルアミノ] プロポキシ} フェニル) メチル ] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

### 【0303】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.26 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.85-2.0 (2H, m), 2.6-2.75 (2H,

m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.19 (1H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0304】

## 実施例 48

4 - [ (4 - {3 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルアミノ] プロボキシ} フェニル) メチル] - 3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3-アミノプロボキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1H-ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [ (4 - {3 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルアミノ] プロボキシ} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1H-ピラゾールを用いて実施例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0305】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.29 (6H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 4.02 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0306】

## 実施例 49

4 - ( {4 - [2 - (カルバモイルメチルアミノ) エトキシ] - 2 - メチルフェニル} メチル) - 3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - { [4 - (3-アミノプロボキシ) フェニル] メチル} - 5 - イソプロピル - 1H-ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ア

セチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-( {4-[2-(カルバモイルメチルアミノ) エトキシ]-2-メチルフェニル} メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例6と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0307】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 2.94 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.25-3.4 (6H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.02 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.95-5.1 (1H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.5\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

## 【0308】

## 実施例50

4-[ (4-{2-[2-(カルバモイル) エチルアミノ] エトキシ}-2-メチルフェニル) メチル]-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[ {4-[3-アミノプロポキシ] フェニル} メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[ (4-{2-[2-(カルバモイル) エチルアミノ] エトキシ}-2-メチルフェニル) メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例6と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0309】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.44 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.7-2.85 (1H, m), 2.9 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.03 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.95-5.05 (1H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )

## 【0310】

## 実施例 5 1

4-〔(4-〔3-〔1-カルバモイル-1-(メチル)エチルアミノ〕プロポキシ〕-2-メチルフェニル)メチル〕-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-〔(4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル)メチル〕-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.25 g) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、2-メチル-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオンアミド (0.14 g)、トリフェニルホスフィン (0.12 g) およびアゾジカルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液、0.26 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/4~塩化メチレン/メタノール=20/1) で精製して3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-〔(4-(3-〔N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-N-(1-カルバモイル-1-(メチル)エチル)アミノ〕プロポキシ)-2-メチルフェニル)メチル〕-1H-ピラゾール (0.32 g) を得た。これをアセトニトリル (3 mL) に溶解し、炭酸セシウム (0.46 g) およびチオフェノール (0.038 mL) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/5~塩化メチレン/メタノール=15/1~10/1) で精製して3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-〔(4-〔3-〔1-カルバモイル-1-(メチル)エチルアミノ〕プロポキシ〕-2-メチルフェニル)メチル〕-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (20 mg) を得た。これをメタノール (1 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.01 mL) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (11 mg) を得た。

## 【0311】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.29 (6H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.65 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.01 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.95-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $2.6\text{Hz}$ ), 6.7 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )

## 【0312】

実施例 52

4-[(4-{3-(2-(カルバモイル)エチルアミノ)プロポキシ}-2-メチルフエニル)メチル]-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-メチル-2-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオンアミドの代わりに3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)プロピオンアミドを用いて実施例 51 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0313】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.42 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.7-2.9 (5H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.99 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

## 【0314】

実施例 53

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{(R)-2-ヒドロキシ}-3-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチルアミノ]プロポキシ]フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.55 g)、1-(3-ニトロベンゼンスルホニルオキシ)-



2, 3-エポキシプロパン (0.38 g) および炭酸セシウム (0.57 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製して 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- { [4- (2, 3-エポキシプロポキシ) フェニル] メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.4 g) を得た。これ (43 mg) をエタノール (1.5 mL) に溶解し、2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオール (51 mg) を加え、75℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.28 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を直接逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μm, 120 Å, 20 × 50 mm, 流速 30 mL/分リニアグラジェント, 水/メタノール = 90/10 ~ 10/90) で精製し標記化合物 (12 mg) を得た。

## 【0315】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.0 (3H, s), 1.05-1.15 (6H, m), 2.68 (1H, dd, J=11.6Hz, 8.1Hz), 2.78 (1H, dd, J=11.6Hz, 3.8Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.55 (8H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=16.1Hz), 3.8-4.0 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0316】

## 実施例 54

3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- ( {4- [ (R) -2-ヒドロキシ-3- (2-ヒドロキシエチルアミノ) プロポキシ] フェニル} メチル) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールの代わりに 2-アミノエタノールを用いて実施例 53 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0317】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 2.65-2.95 (5H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (5H, m),  
3.8-3.9 (1H, m), 3.91 (2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.0-4.1 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m),  
6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

【0318】

#### 実施例 55

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-グアニジノプロボキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロボキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (70 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液にN-(ベンジルオキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン (0.27 g) を加え、60℃で20時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1 ~ 酢酸エチル/酢酸エチル/エタノール=10/1) で精製して3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-{3-(N'-ベンジルオキシカルボニルグアニジノ)プロボキシ]-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (50 mg) を得た。これをメタノール (1 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.01 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより4-{[4-{3-(N'-ベンジルオキシカルボニルグアニジノ)プロボキシ]-2-メチルフェニル]メチル}-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (35 mg) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (15 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (27 mg) を得た。

## 【0319】

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.2  
 5-3.45 (6H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.01 (2H, t,  $J=5.7$   
 Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.5\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=2.5$   
 5Hz), 6.87 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )

## 【0320】

実施例 56

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(2-グアニジノエト  
 キシ)-2-メチルフエニル]メチル-5-イソプロピル-1H-ピラゾール  
 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオ  
 キシ)-4-[4-(3-アミノプロポキシ)-2-メチルフエニル]メチル  
 -5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テ  
 トラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(2-  
 アミノエトキシ)-2-メチルフエニル]メチル-5-イソプロピル-1H-  
 ピラゾールを用いて実施例 55 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0321】

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 2.3 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55  
 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.06 (2H, t,  $J=5$   
 .0Hz), 5.02 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, dd,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $2.6\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, d  
 ,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )

## 【0322】

実施例 57

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-[3-[2-ヒドロキ  
 シ-1, 1-(ジメチル)エチルアミノ]プロポキシ]-2-メチルフエニル]  
 メチル-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオ  
 キシ)-4-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフエニル]メ

チル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (1 g) の塩化メチレン (16 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.29 mL) およびメタンスルホニルクロリド (0.15 mL) を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を0.5 mol/L塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-( {4-[3-(メタンスルホニルオキシ)プロポキシ]-2-メチルフェニル}メチル)-1H-ピラゾール (1.12 g) を得た。得られた3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-( {4-[3-(メタンスルホニルオキシ)プロポキシ]-2-メチルフェニル}メチル)-1H-ピラゾール (0.2 g) をアセトニトリル (2 mL) -エタノール (2 mL) 混合溶媒に溶解し、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (0.25 g) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、60℃で二日間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (2.8%メタノール溶液、0.16 mL) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (0.13 g) を得た。

### 【0323】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.0-1.15 (12H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.65-2.85 (3H, m), 3.25-3.4 (6H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.0 (2H, t, J=5.6Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 6.71 (1H, d, J=2.6Hz), 6.85 (1H, d, J=8.5Hz)

### 【0324】

#### 実施例 58

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-( {4-[3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)プロポキシ]-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールの代わりに2-アミノエタノールを用いて実施例57と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0325】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.7-2.85 (5H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.0 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $2.5\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )

## 【0326】

実施例59

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールの代わりに2-アミノ-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例57と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0327】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.65-2.9 (4H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.54 (2H, dd,  $J=11.1\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.55-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.01 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.5\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )

## 【0328】

実施例60

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-(ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6

ーテトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールの代わりに2-アミノ-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 57 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0329】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 2.8-2.95 (3H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.54 (2H, dd,  $J=11.2\text{Hz}$ ,  $5.9\text{Hz}$ ), 3.55-3.7 (4H, m), 3.73 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 4.02 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0330】

## 実施例 61

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[2-ヒドロキシ-1, 1-(ジメチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 57 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0331】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.0-1.15 (12H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.65-2.8 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0332】

## 実施例 62

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[ (4-[2-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]エトキシ]-2-メチルフエニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[ (4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフエニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[ (4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルフエニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールの代わりに2-アミノ-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 57 と同様の方法で標記化合物を得た。

#### 【0333】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.7-2.85 (2H, m), 3.04 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55 (2H, dd,  $J=11.2\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.6-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.06 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.95-5.1 (1H, m), 6.65 (1H, dd,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $2.7\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )

#### 【0334】

##### 実施例 63

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-( (4-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]-2-メチルフエニル)メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[ (4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフエニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[ (4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルフエニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールの代わりに2-アミノエタノールを用いて実施例 57 と同様の方法で標記化合物を得た

## 【0335】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (3H, m), 2.99 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.05 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.95-5.1 (1H, m), 6.65 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

## 【0336】

## 実施例 64

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-(4-(3-(3-ピリジルメチルアミノ)プロポキシ)フェニル)メチル)-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールの代わりに3-ピコリルアミンを用いて実施例 57 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0337】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.77 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.73 (1H, d,  $J=16.3\text{Hz}$ ), 3.75-3.9 (3H, m), 4.0 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.0-5.1 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.8-7.85 (1H, m), 8.4-8.45 (1H, m), 8.5-8.55 (1H, m)

## 【0338】

## 実施例 65

4-{[4-(2-アミノエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-3-(



$\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-アミノエトキシ)-2-メチルフェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例6と同様の方法で標記化合物を得た。

### 【0339】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 2.99 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.97 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.95-5.05 (1H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.7\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )

### 【0340】

#### 試験例1

#### ヒトSGLT1活性阻害作用確認試験

##### 1) ヒトSGLT1のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総RNA (Ori gene) を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、Hedigerらにより報告されたヒトSGLT1 (ACCESSION: M24847) の1番から2005番までの塩基配列をPCR法により増幅し、pcDNA3.1 (-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

### 【0341】

##### 2) ヒトSGLT1安定発現株の樹立

ヒトSGLT1発現ベクターをScaIで消化して直鎖状DNAとした後、CHO-K1細胞にリポフェクション法 (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN) にて導入した。1mg/mL G4

18 (LIFE TECHNOLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してCS1-5-11Dとし、以後、 $200 \mu\text{g}/\text{mL}$ のG418存在下で培養した。

### 【0342】

#### 3) メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド ( $\alpha$ -MG) 取り込み阻害活性の測定

96穴プレートにCS1-5-11Dを $3 \times 10^4$ 個/穴で播種し、2日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液 ( $140 \text{mM}$ 塩化ナトリウム、 $2 \text{mM}$ 塩化カリウム、 $1 \text{mM}$ 塩化カルシウム、 $1 \text{mM}$ 塩化マグネシウム、 $10 \text{mM}$ 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、 $5 \text{mM}$ トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) には、非放射ラベル体 (Sigma) と $^{14}\text{C}$ ラベル体 (Amersham Pharmacia Biotech) の $\alpha$ -MG混合物を最終濃度が $1 \text{mM}$ となるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して $1 \text{mM}$   $\alpha$ -MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて $140 \text{mM}$ の塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。培養したCS1の培地を除去し、前処置用緩衝液 ( $\alpha$ -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液) を1穴あたり $180 \mu\text{L}$ に加え、 $37^\circ\text{C}$ で10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり $75 \mu\text{L}$ ずつ加え $37^\circ\text{C}$ で静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり $180 \mu\text{L}$ の洗浄用緩衝液 ( $10 \text{mM}$ 非ラベル体 $\alpha$ -MGを含む基礎取り込み用緩衝液) で2回洗浄した。1穴当たり $75 \mu\text{L}$ の $0.2 \text{mol}/\text{L}$ 水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をビコプレート (Packard) に移した。 $150 \mu\text{L}$ のマイクロシンチ40 (Packard) を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント (Packard) にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を $100\%$ として、試験化合物の各濃度におけるメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。

。試験化合物がメチルー $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度 (IC<sub>50</sub>値) を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表1の通りである。

【0343】

【表 1】

試験化合物	IC <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例 6	304
実施例 9	42
実施例 10	169
実施例 13	267
実施例 21	127
実施例 22	233
実施例 24	61
実施例 28	90
実施例 29	19
実施例 30	257
実施例 31	166
実施例 32	113
実施例 33	65
実施例 35	160
実施例 36	383
実施例 37	158
実施例 38	246
実施例 45	68
実施例 48	54
実施例 49	148
実施例 50	159
実施例 51	22
実施例 52	131
実施例 55	98
実施例 56	38
実施例 57	43
実施例 58	100
実施例 59	71
実施例 61	199
実施例 62	138
実施例 63	322
実施例 64	178

【0344】

## 試験例 2

## ラットにおける血糖値上昇抑制作用確認試験

## 1) 糖尿病モデルラットの作製

8週齢のラットにニコチンアミド ( $230\text{ mg/kg}$ ) を腹腔内投与し、15分後にエーテル麻酔下でストレプトゾチン ( $85\text{ mg/kg}$ ) を尾静脈注射した。投与約1週間後にラットを終夜絶食し、グルコース負荷 ( $2\text{ g/kg}$ ) 試験を行った。1時間後の血漿中グルコース濃度が  $300\text{ mg/dL}$  以上を示した動物を選択し、液体飼料負荷試験に用いた。

【0345】

## 2) 液体飼料負荷試験

糖尿病モデルラットを終夜絶食後、薬物投与群では蒸留水または0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に溶解した薬物 ( $1\text{ mg/kg}$ ) を、対照群には蒸留水または0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを経口投与した。薬物投与直後に、 $17.25\text{ kcal/kg}$  の液体飼料 (オリエンタル酵母工業: No. 038 コントロール区 デキストリン・マルトース配合) を経口投与した。採血は、薬物投与直前および薬物投与後経時的に尾動脈より行い、直ちにヘパリン処理した。血液は遠心分離後、血漿を分取してグルコース濃度をグルコースBテストワコー (和光純薬) にて定量した。薬物投与直前 (0時間) および薬物投与後0.5時間、1時間における血漿中グルコース濃度は、表2の通りである。尚、表中の数値は、平均値±標準誤差で表す。

【0346】

【表 2】

試験化合物	血漿中グルコース濃度 (mg/dL)		
	0時間	0.5時間	1時間
対照群	95 ± 5	219 ± 12	246 ± 17
実施例6	97 ± 10	126 ± 12	140 ± 13
対照群	122 ± 6	258 ± 32	260 ± 35
実施例10	120 ± 10	145 ± 5	164 ± 6
対照群	106 ± 4	199 ± 8	196 ± 15
実施例13	108 ± 8	127 ± 7	135 ± 7
対照群	115 ± 3	276 ± 25	261 ± 32
実施例21	122 ± 11	211 ± 22	242 ± 35
実施例35	113 ± 4	188 ± 16	229 ± 25
対照群	140 ± 13	313 ± 48	283 ± 52
実施例24	146 ± 7	210 ± 33	228 ± 50
対照群	131 ± 7	330 ± 37	306 ± 45
実施例37	132 ± 5	231 ± 21	286 ± 31
対照群	123 ± 10	305 ± 18	304 ± 23
実施例45	129 ± 11	169 ± 18	182 ± 27
対照群	123 ± 8	292 ± 28	294 ± 29
実施例55	122 ± 5	200 ± 16	211 ± 18
実施例59	115 ± 7	143 ± 4	154 ± 13
対照群	121 ± 7	313 ± 33	303 ± 63
実施例56	109 ± 10	146 ± 7	165 ± 17
対照群	91 ± 12	238 ± 4	213 ± 22
実施例64	116 ± 2	141 ± 12	148 ± 22

【0347】

## 【発明の効果】

本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒト SGLT1 活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特に、この作用機作に基づき糖質吸収を遅延させることにより食後高血糖を是正することができる。それ故、本発明により、優れた糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症などの高血糖症が起因する疾患の予防または治療剤を提供することができる。また、本発明の前記一般式 (II) で表されるピラゾール誘導体およびその塩は、前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体を製造する際の間体として重要であり、当該化合物を経由することにより本発明の前記一

般式 (I) で表される化合物を容易に製造することができる。

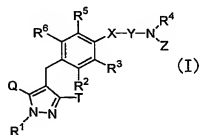
## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】優れたヒト SGLT1 活性阻害作用を発現し、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用なピラゾール誘導体及びその製造中間体を提供する。

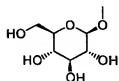
## 【解決手段】

## 【化 1】



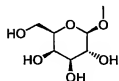
(式中の R<sup>1</sup> は H、置換可アルキル基等であり、Q 及び T はどちらか一方が式

## 【化 2】



又は式

## 【化 3】



で表される基であり、他方が置換可アルキル基又はシクロアルキル基であり、R<sup>2</sup> は H、ハロゲン原子、OH、置換可アルキル基、置換可アルコキシ基等であり、X は単結合、O 等であり、Y は置換可アルキレン基等であり、Z は H、置換可アルキル基等であり、R<sup>4</sup> は H、置換可アルキル基等であり、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は H、ハロゲン原子、アルキル基等である) で表される化合物、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグ。当該化合物を有効成分として含有することにより、優れた食後高血糖抑制剤等を製造することができる。



【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-244381
受付番号	50201254618
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 8月26日

&lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】

平成14年 8月23日

次頁無

特願 2002-244381

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000104560]

1. 変更年月日

1990年 8月31日

[変更理由]

新規登録

住 所

長野県松本市芳野19番48号

氏 名

キッセイ薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**